1874-95696

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1904 N° 566

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue le Vendredi 22 Juillet 1904 à 1 heure

PAR

M. SALOMON

Ancien Interne des Hôpitaux, Membre adjoint de la Société Anatomique

Né à Paris le 4 Mars 1876

TRAVAIL DE LA CLINIQUE MÉDICALE DE L'HOPITAL LAENNEC

(Laboratoire du Professeur LANDOUZY)

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR LES

LÉSIONS RÉNALES

CAUSÉES PAR LES POISONS TUBERCULEUX

Président : M. LANDOUZY, professeur.

Juges : MM. ROGER, professeur.
GLEY, agrégé.
TEISSIER, agrégé.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

PARIS

G. JACQUES, éditeur

14 — Rue Hautefeuille — 14

1904

36868

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. DEBOVE.
Professeurs	MM.
Anatomie	P. POIRIER.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et Chimie minérale	GAUTIER
Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL BRISSAUD.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie	Mathias DUVAL.
Opérations et appareils	RECLUS.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	GILBERT.
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	DEJERINE.
Pathologie expérimentale et comparée	HAYEM.
Clinique médicale	DIEULAFOY. DEBOVE. LANDOUZY.
Maladie des enfants	GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
Clinique chirurgicale	TILLAUX. LE DENTU. TERRIER. BERGER.
Clinique ophtalmologique	De Lapersonne.
Clinique des maladies des voies urinaires	GUYON.
Clinique d'accouchements	BUDIN.
Clinique gynécologique	PINARD.
Clinique chirurgicale infantile	POZZY.
	KIRMISSON.

Agrégés en exercice.

MM.

ACHARD	FAURE	LEGUEU	TEISSIER
AUVRAY.	GILLES DE LA TOURETTE	LEPAGE	THIERY
BESANÇON.	GOSSET	MARION	THIROLOIX
BONNAIRE.	GOUGET	MAUCLAIRE	THOINOT
BROCA (Aug.)	GUIART	MÉRY	VAQUEZ
BROCA (André)	HARTMANN	POTOCKI	WALLICH
CHASSEVANT	JEANSELME	REMY	WALTHER
CUNEO	LANGLOIS	RENON	WIDAL
DEMELIN	LAUNOIS	RICHAUD	WURTZ
DESGREZ	LEGRY	RIEFFEL, (chef des travaux anat.)	
DUPRE			

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PERE

A MA MÈRE

Éternelle reconnaissance

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LANDOUZY

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. le Professeur LANDOUZY (Internat 1903).

M. le Professeur ROGER (Internat 1903).

M. le Professeur agrégé NETTER (Int. 1902, Ext. 1898).

M. le Docteur Edgard HIRTZ (Internat 1901, Externat 1897).

M. le Docteur BOURCY (Internat 1900).

M. le Docteur J. BELIN (Internat 1900 et 1904).

M. le Professeur agrégé REYNIER (Externat 1896).

MM. les Docteurs WALTHER, FLORAND, BARBIER, PAUL CARNOT, J. RENAULT, JOSUÉ, MARCEL LABBÉ.

A MES MAITRES DANS LES LABORATOIRES

M. le Docteur MACAIGNE.

M. le Docteur GOMBAULT.

M. le Docteur ROUX.

A MON PREMIER MAITRE, M. le Docteur A. WEILL, Médecin en chef de l'Hôpital de Rothschild.

A MON AMI LÉON BERNARD

En témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde affection.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR LES

LÉSIONS RÉNALES

CAUSES PAR LES POISONS TUBERCULEUX

HISTORIQUE. — INTRODUCTION

L'idée que l'on se fait actuellement des lésions provoquées au niveau des reins par la tuberculose peut se résumer en quelques mots : Le bacille tuberculeux agit sur le rein de deux façons différentes suivant qu'il colonise au niveau de l'organe ou en dehors de lui ; dans le premier cas il provoque des lésions spécifiques auxquelles, d'un commun accord, on donne le nom de tuberculose rénale ; dans le second, il détermine des lésions dues aux poisons qu'il secrète et ces lésions constituent ce que l'on décrit sous le nom de néphrite des tuberculeux.

Certains auteurs ont bien essayé de rechercher s'il n'y avait pas parfois coïncidence des deux types de lésions et si cette coïncidence ne se traduisait pas en clinique par des symptômes spéciaux, mais leurs résultats ayant été quelque peu disparates, on a, d'une façon générale, négligé l'existence de

ces types de transition et la dichotomie persiste entière entre la tuberculose rénale et la néphrite tuberculeuse. C'est en effet à une tuberculine analogue à celle qu'a étudiée et vulgarisée Koch, qu'on a tendance à rattacher les lésions toxiques du rein au cours de la tuberculose : la plupart des auteurs ne se sont pas demandé si le mélange de poisons diffusibles développés *in vitro* et étudiés sous le nom de tuberculine était exactement comparable aux substances toxiques résultant du développement du bacille tuberculeux dans l'organisme, abstraction faite du développement d'autres poisons dans ce même organisme sous des influences secondaires (auto-intoxications et infections surajoutées).

Dans l'étude de la bacillose rénale, on admet à peu près communément que le bacille peut arriver au rein par la voie circulatoire ou descendante et par la voie canaliculaire ou ascendante. Dans le premier cas, on a la granulation ou l'infiltration tuberculeuse pouvant aboutir à la caverne avec tuberculisation secondaire des voies d'excrétion ; dans le deuxième cas, on a généralement infection primitive de l'arbre urinaire s'accompagnant de pyélite ou de pyélonéphrite tuberculeuse qui infecte le rein secondairement. Si ce deuxième groupe appartient sans conteste au rein tuberculeux chirurgical, le type est beaucoup moins nettement classé et il nous semble qu'on pourrait résumer l'idée actuelle que s'en font les médecins, en disant que l'on considère comme « *médical* » le rein tuberculeux à granulations miliaires et même à infiltration tuberculeuse, tant que celle-ci est relativement discrète et à un stade peu avancé de son évolution ; ce rein deviendra « *chirurgical* » quand apparaîtront les pertes de substance et surtout quand elles communiqueront avec les voies d'excrétion. Certains chirurgiens (Albarran, Tuffier, Pousson) s'efforcent de réagir contre cette idée, convaincus de la nécessité d'enlever un rein tuberculeux le plus tôt possible, dès l'éclosion des lésions, alors que plus tard, lorsque

(1) Pour les indications bibliographiques, voir l'index à la fin de notre travail.

les voies urinaires sont infectées, on ne peut plus faire que des opérations palliatives et incomplètes.

Nous avons déjà, dans cet exposé rapide, laissé entrevoir l'existence de quelques points obscurs ou encore discutés dans cette question si importante des réactions provoquées au niveau du rein par la tuberculose. Il en est d'autres également intéressants tant au point de vue purement scientifique qu'au point de vue pratique, mais nous voudrions avant de les aborder, montrer à grandes lignes quelles ont été les étapes suivies par les chercheurs pour arriver à la conception actuelle de la tuberculose rénale.

Ce furent naturellement les lésions spécifiques tuberculeuses du rein et des voies urinaires qui frappèrent tout d'abord l'attention des médecins et ce sont elles que décrivirent Malpighi, Math. Baillie, Bayle, Chopart, Howship, James Wilson, etc. Mais la coexistence de ces lésions ou d'autres lésions du rein avec des altérations tuberculeuses viscérales n'était pas encore remarquée, à tel point qu'en 1827, Bright, dans son étude sur « l'affection des reins », voit même un antagonisme entre cette dernière et la phtisie. Si cette coexistence fut cependant bientôt notée (Christison, Tissot, Martin-Solon), il faut arriver à Rayer (1840), pour trouver précisée la notion de relation de cause à effet entre les lésions pulmonaires et la néphrite, et pour trouver de même une dissociation entre les pyélites et les abcès scrofuleux du rein. L'étude de la tuberculose rénale fut complétée ensuite par Rilliet et Barthez, qui s'occupèrent surtout de la granulation rénale chez l'enfant, par Cruveilhier, Vulpian, Liouville, Hérard et Cornil, qui en firent l'étude macroscopique et microscopique. Mais la question des voies d'apport du bacille se pose et Lancereaux, en 1871, la résout en s'efforçant avec Guyon et Le Dentu de faire admettre la voie ascendante. Cependant déjà des dissidences se produisent : Chavasse, de même que Lebert, admet l'infection simultanée du rein et des autres organes génito-urinaires, tandis que Tapret, dans un mémoire qui fait époque, insiste de nouveau sur la tuber-

culose ascendante. Bientôt pourtant l'infection par voie sanguine est acceptée par nombre d'auteurs sur des données anatomo-pathologiques (Cornil et Ranvier, Cornil et Brault, Baumgarten, Durand-Fardel) ; mais alors que l'infection par voie canaliculaire est démontrée expérimentalement (Albarran), l'infection descendante ne peut être prouvée par les expériences de Hallé, Vigneron, Du Pasquier, et il faut arriver à Borrel (1894), et à Laroche (1896), pour en avoir la démonstration expérimentale, complétée par les expériences toutes récentes de Hansen et de Asch (1903).

Pendant ce temps, la néphrite liée à la tuberculose fait également l'objet d'un grand nombre de recherches. Après Rayer, Bazin, Colin et Gubler, Hérard et Cornil essaient d'en dégager les particularités anatomiques et cliniques. Lancereaux, Lacombe, Lécorché, Cornil et Ranvier, Piédallu, Gauché étudient de plus près les formes parenchymateuse, interstitielle, amyloïde, de la néphrite des tuberculeux, et cette étude est complétée tant au point de vue anatomique qu'au point de vue clinique par les recherches de Torkomian, Cornil et Brault, Durand-Fardel, Brissaud, Le Noir. Coffin décrit des lésions particulières des cellules qu'il croit pouvoir rattacher à la présence de bacilles de Koch, malgré l'absence des réactions spécifiques locales habituelles de la bacillose. Mais cette conception se fait bientôt jour, qu'il ne peut s'agir seulement d'une action de présence des bacilles ; on pense à l'élimination de poisons et tous les auteurs, après les communications de Grancher, Martin et Ledoux-Lebard, de Dujardin-Beaumetz et Dubief, d'Arloing, Rodet et Courmont, de Chauffard, rattachent les lésions de la néphrite des tuberculeux à l'élimination de la tuberculine. C'est également le rôle de la tuberculine et des autres causes toxiques qu'essaient de préciser les travaux de Daunic, de Maffucci, de Leredde, de Carrière, de Pissavy. Depuis la mise au point de ces diverses questions dans les articles des Traités de Médecine contemporains, peu de travaux importants ont été fait sur la néphrite des tuberculeux ; denous vons cependant signaler le travail de MM. Landouzy

et Léon Bernard sur la néphrite parenchymateuse chronique des tuberculeux, celui de M. Brault, discutant le précédent et étudiant surtout le rein amyloïde, enfin un travail récent de M. Tamayo, qui, utilisant une statistique du service de M. Letulle, apporte une contribution intéressante à l'étude anatomo-pathologique des lésions du rein dans la tuberculose.

L'idée dominante dans cette série de travaux est la séparation des lésions toxiques et des lésions bacillaires, dont les auteurs ont essayé d'étudier les éléments. Cependant cette étude anatomo-pathologique demeurait forcément incomplète, d'où les recherches expérimentales pratiquées soit avec la tuberculine, soit avec les bacilles de Koch, qui semblent avoir consolidé l'opinion classique et avoir imposé à tous la séparation de la néphrite tuberculeuse et de la bacillose rénale en indiquant chemin faisant les modes de réaction du rein soit aux poisons, soit aux bacilles.

Laissant pour des publications ultérieures les résultats de nos recherches sur plusieurs points intéressants de la tuberculose rénale qui n'avaient pas été jusqu'ici suffisamment mis en lumière, nous nous sommes placé dans ce travail à un point de vue spécial et nous nous sommes borné à étudier les lésions provoquées expérimentalement au niveau du rein par les poisons tuberculeux.

Avec les poisons diffusibles, à action générale, nous avons essayé de provoquer les lésions rénales rattachées à ces poisons par les anatomo-pathologistes.

A l'aide de ses poisons locaux nous nous sommes efforcé d'analyser l'action du bacille de Koch sur le rein, et nous avons pu expliquer la tendance à la caséification du tubercule rénal, opposée à la rareté de son enkystement fibreux.

Nous avons, avec ces mêmes poisons, étudié la question si discutée de l'histogénèse du tubercule rénal et nous avons tâché de reconnaître aux dépens de quels éléments la néoplasie tuberculeuse prend naissance et se développe.

Nous avons poursuivi dans son évolution le tubercule rénal consécutif aux injections intra rénales de poisons locaux, nous

avons précisé le mode d'accroissement de la lésion, enfin nous avons recherché l'existence et le mécanisme de sa régression spontanée en nous demandant si, dans la tuberculose rénale, il est légitime d'espérer cette régression, ou si la crainte des diverses conséquences d'une attente trop prolongée doit faire hâter l'acte opératoire.

PREMIÈRE PARTIE

LES POISONS DIFFUSIBLES

CHAPITRE PREMIER

TUBERCULINE DE KOCH

Les lésions provoquées au niveau du rein par les injections de tuberculine furent remarquées à peu près en même temps par les expérimentateurs et par les cliniciens. En 1891, Grancher, H. Martin et Ledoux-Lebard, injectant à des animaux des cultures atténuées de bacilles tuberculeux, ont provoqué des formes lentes de tuberculose et, à l'autopsie de leurs animaux, ils ont constaté l'existence de néphrites à gros rein blanc ou parfois à rein petit, vallonné et ratatiné. Histologiquement il s'agissait d'une néphrite surtout épithéliale avec glomérulonéphrite qu'ils comparent aux néphrites scarlatineuses, et ils n'ont pu y déceler ni bacilles, ni formations tuberculeuses. Ils en conclurent qu'ils avaient provoqué une néphrite due à une tuberculine ; pour eux le virus tuberculeux atténué qu'ils employaient comme vaccin devait contenir une substance vaccinale et une substance toxique, et tandis que la première ne donnait qu'une immunité plus ou moins parfaite, la seconde était la cause si fréquente chez les animaux en expérience des paraplégies et des néphrites. Dujardin-Beaumetz et Dubief constatèrent de même que l'injection au cobaye sain de tuberculine, seule ou avec du bacille tuberculeux, provoquait chez l'animal des hémorragies rénales très intenses, constatations qui furent confirmées par Arloing, Rodet et Courmont, Enriquez, Maffucci, Daunic. En clinique, les mêmes effets ont été pro-

duits par les injections de tuberculine et l'on connaît les observations classiques de Burckhardt, de Chauffard, de Boinet et Jeannel, de Rosenbach (glomérulo-néphrite avec anurie, ou albuminurie considérable avec hématurie), etc. Toutes les revues critiques publiées en 1891-92 sur le traitement de la tuberculose par la tuberculine rapportent de nombreux faits analogues, et ces accidents rénaux si considérables contribuèrent pour leur part à l'abandon de la méthode de Koch. Notons encore les résultats de MM. Guyon et Albarran dans la tuberculose urinaire; ces auteurs constatèrent, à la suite d'injections de tuberculine, de l'albuminurie et même des hématuries chez des sujets dont les reins étaient absolument sains et ils conclurent que ce poison provoque du côté des reins une congestion intense qui n'est pas l'apanage des reins tuberculeux.

Ce qui frappe en effet à l'autopsie d'animaux ayant succombé à la suite d'une injection de tuberculine ce sont des congestions viscérales multiples. Lorsque les animaux sont sains, ils en supportent des doses relativement considérables (2^{cc} pour un cobaye); la dose mortelle pour un cobaye est de 4 à 5 centimètres cubes, mais les accidents seraient dus, suivant Straus, bien plus à la glycérine qu'à la toxine bacillaire. D'ailleurs, ces injections massives de tuberculine provoquant des lésions d'intoxication brutale ne représentent nullement ce qui se passe en clinique et, si elles élucident la pathogénie des troubles importants imputables aux injections thérapeutiques de lymphe de Koch, elles ne montrent nullement ce qui se produit au cours d'une tuberculose aiguë ou chronique où la sécrétion des toxines bacillaires ne se fait que lentement, attaquant le rein à petites doses.

Carrière (1), faisant à des animaux des séries répétées d'injections de tuberculine, à dose forte ou légère, a obtenu des résultats fort intéressants qui se rapprochent bien plus que ceux des auteurs précédents des constatations anatomo-pa-

(1) *Carrière.* — Etude expérimentale des altérations histologiques du foie et du rein produites par les toxines tuberculeuses (tuberculine). Arch. méd. exp. 1897, p. 65.

thologiques habituelles dans la tuberculose. Cet auteur a provoqué en effet de l'hyperémie glomérulaire ou même de la glomérulite de plus en plus prononcée à mesure que l'expérience durait plus longtemps; les cellules épithéliales des tubuli contorti et des tubes ascendants de Henlé étaient tuméfiées et nécrosées et cette nécrose était caractérisée, comme celle qu'il trouvait dans le foie, par une dégénérescence fragmentaire et vacuolaire du protoplasma et une désintégration fragmentaire du noyau. Les lésions semblaient d'ailleurs prédominer au niveau de la portion supérieure du tube urinifère, car, au niveau des autres portions, l'épithélium de revêtement tubulaire était seulement tuméfié et plus ou moins refoulé par des cylindres granuleux qui souvent obstruaient la lumière du tube. Les vaisseaux semblaient lésés dans la plupart des cas : on constatait de l'endartérite légère, de l'hyperémie, des hémorragies interstitielles chez les animaux soumis à l'injection de fortes doses; il y avait seulement périartérite légère chez ceux qui avaient reçu pendant longtemps de faibles doses. Notons enfin que jamais Carrière ne put trouver de dégénérescence graisseuse ni d'infiltration amyloïde.

D'une façon générale nous avons constaté dans nos expériences des lésions de même type que celles signalées par les auteurs précédents : dans les cas d'intoxication massive il y a prédominance de lésions épithéliales avec nécrose des épithéliums des tubuli, accompagnée d'une tuméfaction importante des glomérules et d'une hyperémie très intense glomérulaire, interstitielle et même intra-tubulaire avec aplatissement mécanique des cellules épithéliales des canaux extérieurs. Dans les cas très prolongés où nous n'avons injecté que de petites doses répétées pendant un temps variable, les lésions sont marquées seulement par un certain degré de périartérite et de l'épaississement plus ou moins prononcé des capsules de Bowman. Les lésions épithéliales nous ont paru ordinairement assez peu marquées, la plupart des épithéliums, demeurent intacts, bien que cependant dans un certain nombre d'entre eux les cellules subissent une désintégration vacuolaire avec état

fragmentaire particulier du protoplasma, la lumière de ces tubes étant encombrée d'une grande quantité de débris granuleux qui deviennent parfois assez cohérents pour former de véritables cylindres.

Suivant la voie utilisée pour les injections répétées de poison, intra-veineuse, intra-péritonéale ou sous-cutanée, les lésions présentent des caractères différents : à peine appréciables dans les injections intra-veineuses elles sont beaucoup plus prononcées à la suite des injections intra-péritonéales pratiquées chez le cobaye. Comme pour le bacille tuberculeux, le cobaye semble donc réagir avec grande facilité à la tuberline.

Il est difficile de voir dans ces lésions provoquées au niveau du rein par les injections de tuberculine une réaction spécifique.

La tuberculine semble agir sur le rein comme un poison banal : adultérant ses épithéliums et y provoquant des hémorragies interstitielles avec cylindres intra-tubulaires lorsque l'intoxication est intense, elle porte son action principale sur les éléments conjonctifs lorsqu'elle est moins massive et surtout lorsqu'elle est plus prolongée.

On conçoit que, dans la tuberculose humaine, les poisons diffusibles de type analogue à la tuberculine puissent jouer un rôle important dans l'adultération du rein ; mais il est difficile de se rendre compte de ce qui, dans la lésion plus ou moins prononcée de cet organe, appartient à ces tuberculines ou aux poisons sécrétés par les microbes associés, nombreux au niveau des foyers tuberculeux ouverts, ou aux autres poisons dépendant de la suralimentation, des vices de nutrition etc. — Néanmoins, il est intéressant de voir que, pour son propre compte, même lorsqu'il n'arrive pas au niveau du rein, le bacille de Koch peut, par certaines de ses toxines y provoquer toute une série de réactions morbides qui ne sont pas une des moindres complications de la tuberculose.

Mais la tuberculine ainsi expérimentée en injections sous cutanées, intra-péritonéales ou intra-veineuses n'arrive au rein

qu'après avoir probablement déjà subi de l'organisme un grand nombre de modifications. Aussi nous avons voulu voir quelle pouvait être l'action directe de la tuberculine sur le parenchyme rénal et nous en avons injecté quelques gouttes directement dans le rein.

Ces injections provoquent, au niveau du rein, une congestion prononcée, s'étendant à une certaine distance du point injecté et s'accompagnant de quelques plaques blanchâtres disséminées sur la surface.

A un faible grossissement, on est frappé par l'existence d'une zone claire, transparente, au niveau de laquelle on trouve une distension tubulaire portant surtout sur les tubes contournés et les branches ascendantes de Henlé. Entre ces tubes dilatés on voit une réaction très marquée du tissu interstitiel, d'âge différent suivant les points, à l'état de simple infiltration leucocytaire interstitielle en certains endroits, formée déjà de tissu conjonctif adulte en d'autres régions. Les cellules épithéliales des tubes répondant à ces zônes sont très malades; complètement desquamées en certains points et constituant des cylindres, elles sont boursouflées, tuméfiées en d'autres et présentent même ça et là des vacuoles graisseuses. Les tubes excréteurs paraissent moins touchés et leurs épithéliums ne présentent guère que des lésions mécaniques avec aplatissement des cellules dont le noyau paraît allongé. Il est intéressant de noter qu'entre les lésions massives, constatées au niveau et au voisinage du point injecté, il existe une série de zones, ayant le même aspect clair avec distension tubulaire et lésions épithéliales très marquées. Ces zones sont disséminées dans une grande partie du rein sous la forme de bandes parallèles aux vaisseaux de la substance corticale et les éléments du parenchyme placés dans leurs intervalles sont demeurés absolument intacts. Il semble donc que la diffusion du poison se soit plutôt faite par l'intermédiaire d'éléments organisés (lymphatiques ?) que de proche en proche par le simple pouvoir diffusible de la toxine ; il serait bien difficile autrement de comprendre cette systémati-

sation des lésions avec intégrité de portions importantes du parenchyme. Ces lésions rappellent d'ailleurs ce que l'on constate à l'examen des reins de certains animaux tuberculisés à l'aide de bacilles très peu virulents et ayant survécu très longtemps à leur infection ; macroscopiquement ils présentent des bosselures blanchâtres assez étendues qui répondent à des zones de dilatation tubulaire entre lesquelles s'est produite une sclérose interstitielle déjà avancée.

EXPÉRIENCES DE CONTROLE

Nous avons fait des expériences de contrôle pour voir l'action de la glycérine seule sur le rein, car, quoi qu'en ait dit Sherrington, il est incontestable que la glycérine joue un rôle dans la toxicité de la tuberculine. — Les lésions que l'on trouve dans les reins d'animaux ayant succombé à une injection massive de glycérine (5 c. c. pour un cobaye) présentent des lésions conjonctives et épithéliales analogues à celles que l'on constate chez les animaux intoxiqués d'une façon suraiguë par la tuberculine, ce qui prouve au moins, comme nous le disions précédemment, que ces lésions ne sont que banales, en rapport avec le degré de l'intoxication bien plus qu'avec la nature de l'agent toxique.

Les injections de glycérine stérilisée faites dans le parenchyme rénal produisent également des lésions toxiques locales et mécaniques, mais ces lésions sont loin d'avoir l'intensité qu'elles revêtent par l'injection de tuberculine ; on n'y trouve pas non plus la tendance à la diffusion systématisée de ces dernières. La lésion est donc différente de celle que produit l'injection intra-parenchymateuse de tuberculine et nous sommes obligé de conclure que si l'action de la tuberculine sur le rein ne se présente pas avec des caractères spécifiques, cependant ce poison a une action propre sur l'organe, indépendante des autres substances toxiques qui peuvent y être associées.

CHAPITRE II

TUBERCULINE VRAIE. — SACS DE COLLODION

La tuberculine de Koch n'est cependant pas, comme nous le disions déjà précédemment, tout à fait comparable aux produits solubles formés par le développement du bacille de

Koch dans un organisme vivant. Il existe dans les organes des phtisiques des substances qui n'agissent qu'à longue échéance (Kostjurine et Kraïnsky) et M. Roger a démontré expérimentalement l'existence de substances toxiques spéciales renfermées dans les tissus tuberculeux, indépendantes des poisons contenus dans le bacille ou dans le liquide de culture. A mesure que l'organisme réagit, ces substances toxiques se modifient et il est très vraisemblable que, au cours de la tuberculose, les poisons qui arrivent au niveau du rein n'ont plus que des rapports très éloignés avec la tuberculine que l'on emploie dans l'expérimentation. Il semble donc plus logique de cultiver le bacille de Koch dans l'organisme vivant lui-même, et si, par un artifice d'expérimentation, on arrive à ne laisser passer que ses poisons diffusibles on se sera mis à peu près dans des conditions analogues à celles qui sont réalisées par le développement d'une tuberculose locale sans essaimage de bacilles.

Après Ramond et Hulot (1), nous avons fait des cultures du bacille tuberculeux dans des sacs de collodion placés dans le péritoine de lapins ou de cobayes, méthode vulgarisée par Roux et Nocard et qui a donné à ces observateurs des résultats si intéressants pour la culture des microbes et l'étude des toxines.

Chez le cobaye, d'après Ramond et Hulot, les lésions rénales sont assez précoces et dès le vingt et unième jour on trouve une hypertrophie très notable des reins. Histologiquement les lésions intéressent presque uniquement les tubuli contorti : il y a épaississement de leur paroi anhiste, altération profonde de leur épithélium qui est tantôt simplement abrasé ou en desquamation, encombrant la lumière des canalicules, le plus souvent déchiqueté et représenté en certains points par une très mince bande de substance. En d'autres régions au contraire, l'épithélium est boursouflé et vacuolaire, d'aspect granuleux, sans vésicules graisseuses dans son épaisseur. Le noyau des cellules se colore mal et se trouve souvent

(1) *Ramond* et *Hulot*. — Action de la tuberculine vraie sur le rein. Soc. biol. Oct. 1900.

en état de désintégration avancée. Les glomérules sont encore intacts; il n'y a pas d'infiltration interstitielle; cependant en certains points les artérioles présentent un début d'endartérite.

Au troisième mois les cobayes meurent spontanément et on trouve au niveau des reins des lésions épithéliales plus avancées; tous les tubes contournés ont un épithélium profondément lésé; il y a en outre une légère glomérulite, caractérisée par une desquamation endothéliale discrète, rarement par une prolifération néo-conjonctive. On distingue par places de petits amas embryonnaires, aux points où les tubuli sont le plus malades.

Dans nos expériences sur le cobaye, les lésions nous ont paru beaucoup plus discrètes : Les altérations épithéliales sont réduites au minimum, nous n'avons pas observé de cylindres. Les modifications du tissu conjonctif semblent également très peu prononcées, même chez les cobayes que nous avons laissés vieillir, et les seules lésions que nous ayons constatées sont une tendance à l'épaississement des capsules de Bowman avec production de plusieurs couches stratifiées de fibrilles à noyaux allongés, une périartérite caractérisée, très avancée dans certains cas.

Dans nos expériences sur le lapin, les lésions semblent évoluer plus lentement, frappant les épithéliums avec moins d'intensité, intéressant davantage l'élément glomérulaire que dans les expériences de Ramond et Hulot.

Au bout d'un mois, on trouve des lésions épithéliales modérées, prédominantes au niveau des tubes contournés où l'on constate un certain degré de vacuolisation des cellules épithéliales; les noyaux prennent mal la coloration, mais nulle part on ne trouve de desquamation ni de cylindres. Par contre les glomérules semblent atteints avec une intensité particulière; certains d'entre eux sont congestionnés, d'autres présentent dans la cavité glomérulaire un exsudat grenu, et déjà on y constate un certain degré d'hypertrophie de la capsule de

Bowman. De la face interne de la capsule on voit en effet naître des productions fibreuses concentriques qui refoulent peu à peu le bouquet glomérulaire jusqu'au moment où, celui-ci ayant été complètement englobé ou refoulé, les glomérules ne sont plus que de petites masses fibreuses absolument imperméables.

A cette réaction fibreuse des glomérules de Malpighi correspond d'ailleurs une réaction de la paroi des vaisseaux, marquée surtout par une périartérite très prononcée; et à côté de ces lésions relativement avancées dans les éléments vasculaires (artérioles et glomérules), déjà appréciables quoique moins intenses au niveau des épithéliums, le tissu interstitiel est à peu près intact. La réaction du tissu interstitiel vers le type conjonctif n'est appréciable que plus tardivement, l'intoxication ne se faisant que d'une façon très lente.

Nous ne pouvons faire que des hypothèses pour expliquer les divergences entre les résultats obtenus par Ramond et Hulot et par nous-même; la plus vraisemblable est que ces différences sont sous la dépendance de variations dans la virulence des bacilles employés. Nos expériences peuvent alors être considérées comme complémentaires de celles des auteurs précédents puisqu'elles montrent qu'avec la virulence du bacille varie la localisation de la lésion, surtout épithéliale lorsque le bacille tuberculeux est très actif, surtout conjonctive et vasculaire quand cette virulence est moins prononcée.

Il existe donc dans la tuberculose toute une série de lésions rénales qui doivent être rattachées à l'élimination de poisons solubles sécrétés au niveau du foyer bacillaire quelle que soit la localisation de celui-ci. Si la nature des lésions provoquées par les injections massives de tuberculine par les anciens expérimentateurs ou cliniciens était difficilement comparable à celles qui se produisent au cours de la tuberculose, les injections répétées de petites doses de tuberculine, l'intoxication des animaux par des bacilles peu virulents ou morts, enfin la production de toxines *in vivo*, les bacilles ayant été enfermés dans

des sacs de collodion, nous a montré que, même lorsque le rein ne renferme pas de bacilles tuberculeux, il peut être adultéré par le passage incessant des poisons sécrétés par ces bacilles dans un autre organe. La destruction lente de ses éléments nobles par l'apport constant de ces substances toxiques rendra son parenchyme moins résistant aux autres poisons produits dans l'organisme (fièvre, dyspepsie, lésions du foie, autointoxications), à l'agression des agents d'infection secondaire, enfin à la colonisation dans son parenchyme des bacilles tuberculeux quand ceux-ci, quittant l'organe dans lequel ils avaient colonisé tout d'abord, lui sont amenés par la voie sanguine ou lymphatique.

Cependant si, laissant de côté les résultats de nos prédécesseurs nous ne tenons compte que de nos observations personnelles, nous sommes obligé de remarquer combien sont relativement minimes les lésions rénales provoquées par les poisons diffusibles, à action générale, du bacille tuberculeux. Il y a loin des lésions de néphrite épithéliale, de dégénérescence amyloïde ou graisseuse de la tuberculose humaine, aux altérations minimes que provoquent expérimentalement les poisons diffusibles. A peine peut-on rapprocher des scléroses rénales des vieux tuberculeux les altérations des glomérules et des vaisseaux que nous avons observées dans quelques cas expérimentaux. Il est vrai que certaines de ces altérations, en particulier la dégénérescence amyloïde, malgré les travaux de Krawkow (1), de Bouchard et Charrin (2), ne sont pas faciles à produire expérimentalement. Néanmoins nous devons conclure de nos observations que la question des lésions rénales dues aux poisons diffusibles du bacille tuberculeux conserve une grande part de son obscurité, que l'expérimentation n'y apporte qu'une lumière relative et peut seulement faire soupçonner l'action associée d'autres microbes ou d'autres causes toxiques.

(1) *Krawkow.* — Amyloïde expérimentale. Arch. méd exp. Janvier 1896.

(2) *Bouchard* et *Charrin.* — Amyloïde expérimentale. Soc. biol. 13 mai et 16 décembre 1893.

DEUXIÈME PARTIE

LES POISONS LOCAUX

Koch avait remarqué que les injections sous-cutanées de cultures de bacilles tuberculeux tués par la chaleur et broyés provoquent, chez le cobaye sain, un abcès local avec nécrose et ulcération, à condition que la quantité injectée soit assez abondante. Maffucci (1) de son côté vit cette suppuration se produire consécutivement à l'injection sous-cutanée de bacilles tués par chauffage à 70° pendant deux heures, et s'accompagner d'une cachexie dont mourait le cobaye en un temps pouvant varier de 15 jours à 6 mois. Prudden et Hodenpyl, (2) par injections intra-veineuses de bacilles morts, déterminèrent dans le poumon du lapin des nodules tuberculeux ayant tendance à la localisation et à la sclérose. Straus et Gamaléïa (3) étudièrent l'action des cadavres des bacilles de Koch en injections intra-veineuses, intra-péritonéales et sous-cutanées. Ils virent que ces bacilles morts ont conservé une grande partie des propriétés des bacilles vivants et que leur injection sous la peau du cobaye y détermine la formation de tubercules caractéristiques. Ils en conclurent que la substance toxique réside plutôt dans les bacilles eux-mêmes que dans leur bouillon de culture et Straus arriva à cette opinion que le poison tuberculeux est entièrement lié au corps même des bacilles. Grancher et Ledoux-Lebard ont confirmé toutes ces données et ils ont admis également que le bacille de Koch

(1) Maffucci. — Ueber die Wirkung der reinen sterilen culturen derTuberkel bacillen. *Centralbl. f. alg. Path.* 1890.

(2) Pruden et Hodenpyl. — Studies on the action of dead bacteria in the living body. *N. Y. méd. Jal.*, 1891.

(3) Straus et Gamaléia. — Contribution à l'étude du poison tuberculeux. *Arch méd. exp.* 1891.

mort n'agit dans les tissus pour y déterminer ce qu'ils appellent la *nécro-tuberculose*, que comme un corps étranger rendu spécial par la qualité de ses protéines.

Plus récemment, Auclair se basant sur les analyses chimiques d'Hammerschlag qui avait pu retirer du corps des bacilles tuberculeux 27 0/0 de leur poids de matières grasses analogues aux cires, est arrivé à séparer ces matières cireuses en les dissolvant dans l'éther ou dans le chloroforme et a reconnu dans chacun de ces deux extraits une propriété fondamentale du bacille tuberculeux, l'extrait éthéré étant nécrosant et caséifiant, l'extrait chloroformique étant surtout sclérosant. Nous n'insisterons pas sur la préparation de ces extraits pour laquelle nous renvoyons à la thèse d'Auclair et à ses autres travaux (1), disons seulement que cet auteur a étudié l'action de ses poisons en injections sous-cutanées, et en injections intra-trachéales.

L'injection sous-cutanée d'extrait éthéré provoque une nodosité inflammatoire entourée d'œdème local qui aboutit en quelques jours à la caséification et évacue son contenu en produisant une ulcération semblable au chancre d'inoculation. L'extrait chloroformé détermine un nodule analogue, mais moins volumineux, avec une inflammation périphérique moins accusée ; le centre peut s'abcéder, mais il est entouré d'une gangue fibreuse, épaisse, qui le borde et l'empêche le plus souvent de s'ouvrir à l'extérieur. Par injections intra-trachéales, Auclair est, d'autre part, arrivé à déterminer dans le poumon des lésions analogues à la pneumonie caséeuse, à l'aide de doses minimes d'extrait éthéré, tandis que la chloroformine produit de la sclérose pulmonaire. Récemment Armand Delille (2) a obtenu des résultats comparables en expérimentant les poisons d'Auclair sur les méninges et dans les

(1) Auclair. — Etude expérimentale sur les poisons du bacille tuberculeux humain. *Th.* Paris 1898. Les poisons du bac. tub. humain ; la dégén. caséeuse *Rev. de la Tuberculose* juillet 1898. Recherches sur la pneumonie tuberculeuse. *Arch. Méd. exp.* mai 1899. Sclérose pulmonaire d'origine tuberculeuse, *Arch. Méd. exp.* mars 1900.

(2) Armand Delille. — Rôle des poisons du bacille de Koch dans la méningite tuberculeuse. *Th.* Paris 1903.

centres nerveux ; Oppenheim et Loeper (1), d'autre part ont confirmé la spécificité de ces poisons en les injectant dans les capsules surrénales.

M. Auclair ayant bien voulu mettre de ses poisons à notre disposition, nous avons essayé, à l'aide de ces substances toxiques, d'interprêter le mécanisme des lésions produites au niveau du rein par le bacille de Koch.

Mais avant de faire cette étude en quelque sorte analytique, voyons les lésions produites dans le parenchyme rénal par ces poisons encore contenus dans les corps bacillaires, ce qui peut être réalisé par l'injection intra-rénale de bacilles tués par la chaleur.

Au bout de deux mois environ, on constate sur les coupes l'existence d'une infiltration embryonnaire formant une nappe compacte au point de l'injection, beaucoup plus diffuse partout ailleurs et s'insinuant assez loin entre les tubes du voisinage. Cette infiltration est faite de lymphocytes plus ou moins déformés et de cellules à noyau allongé qui semblent marquer le début d'un travail fibreux. Les glomérules en rapport avec ces éléments ont une capsule notablement épaissie, le bouquet glomérulaire est, par contre, absolument sain. Les tubes ont à peu près disparu de la plaque d'infiltration et c'est à peine s'il en persiste un petit nombre à épithélium necrosé ou aplati, contenant dans leur lumière un cylindre leucocytaire. Les tubes qui sont à la périphérie de la plaque ont un épithélium en voie de vacuolisation où cependant les noyaux sont bien colorés et où l'on voit même pénétrer des éléments leucocytaires émanés de la plaque d'infiltration.

En somme ces lésions sont caractérisées par une réaction leucocytaire importante, ayant une tendance très marquée à la diffusion avec nécrose et destruction des épithéliums, et s'accompagnant d'une réaction interstitielle plus ou moins appréciable.

(1) *Arch. gén. Médecine*, mai 1903.

CHAPITRE I

EXTRAIT CHLOROFORMIQUE

Les extraits chloroformique et éthéré ont été employés avec la technique d'Auclair, en laissant évaporer l'éther ou le chloroforme et en émulsionnant l'extrait onctueux ainsi obtenu à l'aide d'une goutte de carbonate de soude (Armand Delille) que nous avons étendue ensuite de quelques gouttes de sérum physiologique.

Pour les diverses injections intra-parenchymateuses, nous abordons le rein gauche, plus facilement accessible, par la voie lombaire, nous sortons l'organe dans lequel nous faisons l'injection, puis le rein est de nouveau remis en place.

Nous avons d'abord pesé les doses employées, mais comme il est impossible d'empêcher la sortie d'une grande partie du liquide au moment où l'on retire l'aiguille, nous n'avons pas persisté dans l'essai illusoire de cette mesure.

Nos expériences avec la chloroformine ont porté sur onze animaux (trois lapins et huit cobayes) ; ils ont très bien supporté l'opération et nous les avons sacrifiés à des époques variables. Nous avons constaté les mêmes résultats chez le cobaye et chez le lapin ; ils ont toujours été positifs, sauf dans un cas.

Les lésions consécutives à l'injection intra-parenchymateuse de chloroformo-bacilline sont toutes de même type, reliées par une série de caractères communs ; cependant il existe entre les cas observés des différences troublantes à première vue, qui nous ont semblé devoir être attribuées à l'âge de la lésion, de sorte qu'avec un certain nombre d'expériences on peut noter les étapes successives parcourues par cette lésion.

Les jours qui suivent l'injection intra-parenchymateuse, on ne trouve que des lésions dues au traumatisme et comparables à celles qu'ont vues autrefois Kostenitch et Volkow (1)

(1) *Kostenitch et Volkow.* — Développement du tubercule expérimental. *Arch. méd. exp.* Nov. 1892.

dans leurs injections intra-parenchymateuses de bacilles de Koch. Trois jours en effet après l'injection, on voit sous la capsule du rein une traînée ecchymotique qui se continue avec un foyer hémorragique situé dans l'organe. Au microscope, on distingue au centre du foyer un dépôt de fibrine englobant des hématies et des leucocytes ; à la périphérie, les tubes urinifères sont éventrés, laissant échapper des cellules epithéliales qui se mêlent aux leucocytes. Autour de cette lésion maxima, dans la substance médullaire, les tubes les plus voisins sont remplis de leucocytes et d'hématies ; dans la substance corticale, les tubes, distendus, sont remplis des mêmes cylindres jusque sous la capsule même. De chaque côté de l'axe hémorragique, les tubes urinifères qui ne contiennent pas de cylindres ne présentent qu'une légère tuméfaction de leur épithélium.

Du septième au dixième jour, on assiste à la résorption du foyer hémorragique ; la traînée ecchymotique est remplacée par une zone blanchâtre. Les tubes sont distendus par des cylindres hématiques, épithéliaux et surtout leucocytiques parsemés de macrophages volumineux et plus ou moins vacuolaires. Entre ces tubes dilatés existe une infiltration lymphocytaire assez intense, surtout au voisinage des glomérules et des vaisseaux. Les lésions se prolongent hors du foyer, en diminuant progressivement, pour ne plus laisser voir que l'infiltration embryonnaire interstitielle avec épaississement des capsules de Bowman qui tendent à proliférer, à se stratifier, tandis que le bouquet glomérulaire demeure normal.

Un peu plus tard, l'infiltration leucocytaire se tasse en quelque sorte au centre de la lésion et déjà s'organise un tissu de sclérose jeune dans lequel apparaissent des cellules géantes, mais dont les éléments peuvent se désintégrer et subir une caséification partielle limitée par cette sclérose. A la périphérie persistent, encore quelques tubes remplis de cylindres leucocytiques, séparés par du tissu embryonnaire.

Vers le vingtième jour, le foyer scléreux s'organise: macroscopiquement, la lésion se présente sous forme d'une zone blanchâtre, étendue uniformément aux deux substances du rein.

Le microscope montre une plaque de sclérose jeune faite de cellules allongées, de fibrilles à peu près constituées et de leucocytes mononucléaires intacts ou en karyolyse, bordée à sa limite externe par des fibrilles conjonctives plus avancées et colorées fortement en rouge par la méthode de Van Gieson. A l'intérieur de la plaque, on voit des formations nodulaires avec lymphocytes, cellules épithélioïdes, cellules allongées fibrillaires et quelques rares cellules géantes On y distingue aussi quelques tubes urinifères étouffés dont l'épithelium subit la désintégration : leurs cellules épithéliales ne se distinguent plus les unes des autres, les noyaux ne prennent plus les colorants et sont transparents ; ça et là se voient des macrophages à noyau bien coloré et à vacuoles remplies de pigment.

De cette plaque, la sclérose de constitution plus jeune se diffuse autour des tubes, dont quelques-uns commencent à se désintégrer, dont les autres sont seulement distendus par des cylindres leucocytiques au milieu desquels se voient des macrophages plus ou moins chargés de pigment et des cellules épithéliales. Elle englobe également des vaisseaux et des glomérules, dont quelques-uns sont complètement fibreux, et elle forme des logettes scléreuses secondaires où sont englobés des nodules à type embryonnaire constitués soit par des mononucléaires, soit par des cellules allongées fibrillaires avec amas pigmentaires.

Les animaux sacrifiés plus tardivement (du quarantième au soixantième jour), présentent des reins altérés diversement : le plus souvent on voit à la coupe de l'organe une bande plus ou moins étendue d'aspect fibreux. Au microscope, le centre de la lésion apparaît scléreux, renfermant des formations nodulaires avec toute la constitution des follicules tuberculeux : cellules géantes entourées de cellules épithélioïdes, couronne de lymphocytes, avec parfois épaississement fibreux du réticulum. A la périphérie, il y a infiltration de leucocytes et de cellules épithélioïdes, de proportions variables, avec quelques cellules géantes et cette lésion est entourée de tissu conjonctif.

En dehors, ce tissu conjonctif étouffe les tubes urinifères, dont les cellules désintégrées prennent parfois l'aspect de cellules épithélioïdes. Certains tubes ainsi disloqués ressemblent à des cellules géantes ; d'autres tubes sont encore remplis de cylindres et distendus avec aplatissement de leur épithelium et, entre eux, il existe du tissu embryonnaire avec infiltration, tuméfaction des glomérules, épaississement des capsules de Bowman et périartérite. Mais ces diverses lésions sont très circonscrites, et immédiatement en dehors de ces zones d'infiltration, les éléments du rein sont absolument normaux.

Chez d'autres animaux, il existe dans le rein un noyau caséeux de dimensions variables, ramolli, enkysté dans une coque fibreuse. Au microscope, on voit au centre de la lésion une agglomération de leucocytes nécrosés prenant mal les matières colorantes, de débris cellulaires et nucléaires. Cette masse désintégrée est encerclée par des lymphocytes agminés sur une certaine épaisseur, assez régulièrement disposés et, à la périphérie, notamment en certaines zones, par du tissu conjonctif plus ou moins adulte. Dans cette couronne on rencontre des nodules tuberculeux avec cellules géantes d'une netteté parfaite. Autour de cette lésion le tissu rénal, qui n'en est séparé que par le cercle fibro-lymphocytaire, est tout à fait normal, sans réaction épithéliale ni glomérulaire.

On peut voir cependant par endroits une réaction interstitielle avec développement de tissu fibreux écartant et étouffant les tubes, mais, même en ces points, cette réaction est très limitée. On peut d'ailleurs, dans certains cas, voir un degré de plus de cette lésion et la coexistence d'une véritable sclérose tuberculeuse avec une lésion caséeuse enkystée.

Quand la bande scléreuse spécifique se développe vers la substance médullaire, il en résulte un obstacle au niveau des tubes de Bellini provoquant secondairement de la rétention en amont, dans le tube urinifère ; aussi voit-on, dans la substance corticale, une distension tubulaire avec aplatissement de l'épithélium dans les lobules correspondants, et la réunion de

quelques-uns de ces lobules en rétention donne déjà à l'œil nu l'aspect d'une sorte de tissu spongieux dont la transparence tranche avec l'opacité du parenchyme dans le reste de la coupe.

Donc, si l'on fait abstraction des lésions du début, qui ne sont que banales et dues au traumatisme de l'injection, on voit que le poison chloroformique du bacille tuberculeux provoque assez rapidement dans le rein une réaction leucocytaire à peu près contemporaine de la nécrose cellulaire dans les tubes touchés par le poison. Bientôt apparaissent des macrophages qui se chargent d'une partie des leucocytes et des cellules désintégrées et sont éliminés avec ces débris cellulaires sous la forme de cylindres.

L'infiltration embryonnaire qui se substitue à ce foyer, se mêle de cellules épithélioïdes, s'organise en formations nodulaires avec cellules géantes ; puis, du tissu conjonctif se développe, sépare les nodules, prolifère dans certains d'entre eux qu'il arrive à étouffer, entoure enfin la néoplasie tuberculeuse, la séparant du reste du parenchyme rénal qui reste sain. Quelques nodules se caséifient parfois ; mais cette caséification est inconstante, rare, très limitée et enfermée par la gaîne fibreuse. Ce qui caractérise donc cette altération c'est, d'une part, sa tendance à se scléroser, à se circonscrire, à s'enkyster, laissant absolument intacts les parenchymes voisins ; c'est d'autre part la spécificité de cette sclérose, attestée par la présence constante de cellules géantes.

CHAPITRE II

EXTRAIT ÉTHÉRÉ

Nos expériences sur l'éthérine ont été pratiquées sur dix animaux (quatre lapins et six cobayes) avec la technique décrite précédemment. Nos animaux ont bien supporté l'opération et nous les avons sacrifiés à des époques variables.

Comme dans nos expériences avec la chloroformo-bacilline nous avons trouvé les premiers jours la lésion traumatique due à la piqûre et marquée par une hémorragie. Nous n'y insisterons pas, nous contentant de remarquer qu'il existe entre les tubes urinifères distendus, extérieurs au foyer, un degré plus marqué d'infiltration embryonnaire.

Les lésions que l'on peut rattacher en propre à l'éthérine sont très complexes et se présentent avec des aspects variables suivant les cas :

La lésion qui paraît le plus particulièrement spécifique de l'extrait éthéré est une nécrose spéciale du parenchyme rénal. Les tubes urinifères conservent leur texture, mais ni les cellules, ni les noyaux ne prennent plus les matières colorantes et ils offrent l'aspect de la dégénérescence vitreuse. Auclair a déjà signalé cette lésion dans la pneumonie tuberculeuse provoquée expérimentalement par injections intra-trachéales d'éthérine, et elle n'est autre que l'altération décrite autrefois par Grancher sous le nom de *dégénérescence vitreuse*, stade avant-coureur de la dégénérescence caséeuse.

Cette nécrose peut être isolée ou associée à une infiltration tuberculeuse qui s'affirme d'une manière variable :

Tantôt on voit des formations nodulaires, avec leucocytes désintégrés, entourés d'une zone de cellules épithélioïdes et d'une couronne de lymphocytes. Tantôt on constate une infiltration épithélioïde diffuse, en nappe ; et dans un cas nous y avons vu des cellules géantes typiques qu'il était impossible de confondre avec les pseudo-cellules géantes réalisées souvent par les tubes urinifères altérés. Tantôt enfin, c'est une infiltration purement leucocytique, en nappe, sans formations nodulaires, sans cellules épithélioïdes, mais qui peut aussi être atteinte en certains points par la nécrose et la désintégration cellulaire.

Dans tous les cas, l'éthéro-bacilline provoque une réaction du parenchyme rénal dont aucun caractère ne peut attester la nature spécifique, c'est une infiltration de cellules embryon-

naires constituant d'une part un foyer circonscrit, en plein parenchyme rénal, d'autre part des stries radiées, partant dans divers lobules de la surface sous-corticale du rein pour s'enfoncer en coin vers la substance médullaire. Le foyer circonscrit, qui représente la lésion locale banale consécutive à l'injection tend à s'organiser en plaque de sclérose ; dans ce foyer certains tubes sont étouffés, d'autres sont distendus, mais ce foyer est inconstant. Au contraire, les zones disséminées de néphrite interstitielle jeune, parcellaire et radiée sont constantes ; dans ces zones, l'infiltration embryonnaire est très limitée, elle enveloppe les tubes qu'elle étouffe ; les glomérules ont leur capsule épaissie et leur bouquet raréfié ; il existe un certain degré de périartérite. Jamais nous n'avons vu ces foyers parvenir au stade de sclérose adulte.

Telles sont les diverses lésions que peut déterminer dans le rein l'éthéro-bacilline ; elles se combinent de manières diverses :

Les cas les plus complets se présentent avec une fonte caséeuse presque totale du rein. Au microscope, on voit les zones de nécrose du parenchyme envahies par l'infiltration leucocytaire, et un double processus se poursuit de caséification et d'organisation nodulaire ; ce processus est diffus et la caseification tend à se faire jour à l'extérieur. Loin du foyer, on constate la néphrite interstitielle jeune en foyers circonscrits. Dans d'autres cas où macroscopiquement la lésion est caséeuse, on ne distingue plus la nécrose du parenchyme ; seule existe maintenant l'infiltration de cellules épithélioïdes et de lymphocytes avec, hors du foyer, les lésions habituelles de néphrite interstitielle. Enfin, dans d'autres cas, ces dernières lésions existent seules; macroscopiquement le rein se présente avec des zones blanchâtres, ou une teinte uniformément blanchâtre ; parfois existe une petite bande fibreuse cicatricielle. On voit, isolés, les foyers de néphrite interstitielle embryonnaire parsemés en stries

radiées dans la substance corticale, accompagnés ou non d'une plaque centrale de sclérose avec distension tubulaire.

Les diverses altérations qui se développent sous l'influence de l'éthérine paraissent au premier abord bien complexes et disparates. Il semble difficile de suivre la filiation de ces lésions caractérisées tantôt par la caséification avec ou sans nécrose du parenchyme, tantôt seulement par des foyers disséminés de néphrite interstitielle. Les délais de la survie des animaux ne permettent pas de les rattacher à des étapes successives d'une même évolution morbide, comme celà est possible pour la chloroformine. Il ne s'agit pas non plus de réaction propre à l'une des deux espèces animales expérimentées.

Il s'agit bien plus vraisemblablement d'une question de dose : à faible dose le poison semble ne provoquer qu'une réaction de néphrite interstitielle qui localement peut aboutir à la formation d'une cicatrice et qui se présente à distance sous la forme de petits foyers de sclérose embryonnaire. Quand la dose est un peu plus forte, le poison agit d'une façon plus intense sur les épitheliums en les frappant d'une nécrose de type particulier dont à première vue on peut reconnaître l'origine ; cependant cette réaction est encore très limitée par le processus de néphrite interstitielle qui tend à l'étouffer dans une cicatrice scléreuse.

Quand la dose de poison est plus considérable encore, il y a à côté de la nécrose plus étendue du parenchyme une réaction leucocytaire et épithélioïde généralement assez prononcée. Ces productions se présentent sous l'aspect de nappes qui ont tendance à étouffer les tubes nécrosés ; cependant à la périphérie ces éléments se groupent en forme de follicules, mal limités, s'infiltrant entre les éléments voisins du parenchyme. Au centre, ces formations subissent d'une façon plus ou moins précoce la fonte caséeuse avec tendance à l'élimination au dehors des parties ramollies. Il en résulte que la nécrose du parenchyme peut ne plus être retrouvée dans certains cas, lorsque les parties atteintes, envahies par

l'infiltration leucocytique et épithélioïdes, se sont ramollies et éliminées.

Mais nous avons vu qu'en dehors du siège de l'injection l'éthérine provoque dans le rein une réaction de sclérose embryonnaire non spécifique en foyers disséminés. Cette réaction semble, moins que les lésions locales, liée à la quantité de poison injectée, puisqu'elle peut exister seule, indépendamment de toute altération, coïncidant seulement avec une cicatrice traumatique.

Conclusions. — Ces descriptions nous montrent que la chloroformine et l'éthérine conservent au niveau du rein l'action spécifique qu'elles ont sur les autres organes :

Si *la chloroformine* peut amener de la caséification, cette lésion est rare, toujours limitée et enkystée dans un tissu fibreux. Son altération spécifique, constante, est la sclérose, qui limite les lésions aux foyers de l'injection en laissant intact le reste du parenchyme, et dont la nature tuberculeuse est confirmée par la présence de cellules géantes.

L'Éthérine, au contraire, produit de la caséification et ses lésions ont tendance à diffuser. Elle provoque de la dégénérescence vitreuse du parenchyme avec infiltration tuberculeuse, et, sur place, par l'action du poison nécrosant se produit la caséification. — Les formations tuberculeuses sont faites de leucocytes et de cellules épithélioïdes, en nappes ou en follicules. Dans un cas nous avons trouvé des cellules géantes, ce qui, à notre connaissance, n'a pas encore été observé au niveau des autres organes dans les lésions dues à l'éthérine. Ce poison provoque aussi une réaction conjonctive du parenchyme ; mais que cette réaction entoure seulement les lésions, ou qu'elle les étouffe, ou qu'elle soit la seule trace cicatricielle de l'inoculation, jamais elle n'offre de caractères spécifiques. Enfin toutes les lésions de l'éthérine tendent à se diffuser ; les lésions tuberculeuses gagnent tout le rein et évoluent vers l'évacuation hors de l'organe ; les lésions de réaction conjonctive sont également disséminées dans tout le rein sous forme de ces petits foyers de néphrite

interstitielle embryonnaire, qui constituent une lésion très spéciale permettant à elle seule de reconnaître à première vue l'intoxication par l'éthéro-bacilline.

Mais nos expériences n'ont pas seulement un intérêt au point de vue spécial des poisons d'Auclair, nous pouvons à la lumière de nos résultats interprêter certaines constatations anatomo-pathologiques de la tuberculose rénale humaine. C'est ainsi que sous l'influence du poison éthéré nous voyons se faire ces mêmes infiltrations caséeuses qui avaient chez l'homme sollicité l'attention d'Hallé (1). Cet auteur se demandait si cette lésion est due à la confluence de granulations où si elle résulte d'une infiltration primitive ; insistant sur la présence caractéristique de la dégénérencence vitro-caséeuse des épithéliums rénaux, il laissait dans le doute cette question de pathogénie. — Nous pouvons la résoudre définitivement car pour le rein comme pour le poumon, les lésions humaines sont exactement réalisées par l'éthérine.

Il n'est pas jusqu'aux foyers disséminés de néphrite interstitielle embryonnaire dus à ce poison, qu'on ne retrouve chez l'homme où ils ont été décrits par Heyn (1) qui les avait déjà rattachés à l'action directe du bacille.

Si maintenant nous rapprochons de ces constatations la rareté des tubercules fibreux dans la tuberculose rénale humaine remarquée par tous les auteurs, nous pouvons conclure que dans la tuberculose humaine le bacille de Koch agit sur le rein plus par ses poisons solubles dans l'éther que par ses poisons solubles dans le chloroforme. Dans le rein comme dans le poumon, par les mêmes poisons, le bacille provoque plus facilement des lésions caséeuses que de la sclérose de l'organe.

(1) *N. Hallé.* — Anat. pathol. de la tuberculose urinaire, Assoc. franc. d'urologie — Paris, 1903.

(2) *Heyn.* — De la néphrite bacillaire disséminée des tuberculeux sans tubercules rénaux. *Arch. f. path. anat.* 1901, t. CLXV. 42-80.

TROISIÈME PARTIE

HISTOGÉNÈSE ET ÉVOLUTION DU TUBERCULE RÉNAL

1° *Histogénèse.* — Nous n'avons pas l'intention de traiter complètement ici la question si discutée de l'histogénèse du tubercule rénal, néanmoins l'étude du développement du tubercule « toxique » à l'aide des poisons d'Auclair nous a montré quelques particularités que nous tenons à signaler.

Tandis que Virchow, Arnold, Rilliet et Barthez, Brault s'étaient attachés surtout à l'étude anatomo-pathologique du tubercule rénal, Baumgarten est le premier qui ait étudié le mode de formation du tubercule expérimental dans le rein. — Pour Baugmarten (1), le premier phénomène que provoque la présence des bacilles dans le rein est une karyokinèse des cellules fixes de l'épithélium des tubes urinifères, de l'endothelium des capillaires des éléments de la paroi du glomérule. Plus tard se produisent les cellules épithélioïdes avec une telle intensité dans l'épithélium des canaux urinifères que ceux-ci s'obstruent complètement. — La prolifération des cellules fixes est donc pour cet auteur le processus prédominant dans l'évolution du tubercule ainsi que l'avait déjà admis Arnold. Mais la conception de l'histogénèse du tubercule rénal a suivi les oscillations de celle du tubercule en général : après Koch, Metschnikoff considéra le tubercule comme formé d'éléments lymphoïdes : la cellule géante n'est qu'un type de macrophage capable d'englober les bacilles et doué de mouvements amœboïdes. Quant aux figures de division rencontrées dans les organes des animaux tuberculeux, Metschnikoff ne leur attribue aucun rôle dans

(1) *Baumgarten.* — Tub. expériment. Zeitschr, f Klin. Med. 1885. Bd. 9 p. 93, 245, et Bd. 10 p. 24. — Lehrbuch der pathol. Mykologie 1890. Bd. 2 p. 555-600.

l'édification du tubercule et cette prolifération ne servirait qu'à la régénération des éléments préexistants. — Cette opinion fut également soutenue par Yersin et développée par les élèves de Metschnikoff (Stchastny, Tchistovitch, etc.) L'opinion de Metschnikoff combattue par différents auteurs (Dobroklonsky, etc.), fut admise par Gilbert et Girode dans leurs recherches sur la tuberculose hépatique expérimentale du lapin et acceptée partiellement par Pilliet qui dans son étude sur la tuberculose du foie, tâcha de la concilier avec la théorie de Baumgarten, en attribuant un rôle à peu près égal aux leucocytes et aux éléments fixes. Vers la même époque Kostenitch et Volkow dans un travail sur la tuberculose de l'œil et du rein, confirment les résultats obtenus par Baumgarten : Pour eux il y a d'abord un stade de leucocytose polynucléaire primitive, ces éléments devant bientôt être détruits ; puis réaction des éléments fixes des tissus avec gonflement des cellules, augmentation du nombre des noyaux et surtout apparition des figures de division indirecte (cellules épithélioïdes englobant les bacilles et même les débris leucocytaires). Du 6e au 9me jour se produit comme 3e stade, la leucocytose mononucléaire. Enfin quand ces divers éléments dégénèrent, se nécrosent, on voit se produire une polynucléose secondaire. Pour ces auteurs le rôle prédominant dans la formation des tubercules est joué par les éléments fixes, et les globules blancs n'y font que des apparitions éphémères.

En 1893 Straus conclut de même que c'est aux dépens des cellules fixes que s'est édifiée la néoformation tuberculeuse.

A peu près à la même époque (1894) Borrel (1) conclut de ses recherches sur la tuberculose du rein que l'épithélium de cet organe ne joue aucun rôle actif ; il ne subit qu'un processus d'irritation de voisinage, d'atrophie ou de névrose, car le tubercule consiste dans une accumulation de cellules lymphatiques et a une origine identique dans tous les organes.

(1) *Borrel.* — Tuberculose expérimentale du rein. — Ann. I. Pasteur — VIII, 2 1894.

Cependant ce travail très bien conduit n'entraine pas la conviction de tous les auteurs et on voit se succéder une série de travaux les uns admettant la théorie de Metschnikoff (Leredde, Péron, Gilbert), les autres se rattachant à celle de Baumgarten (Klebs, Thoma, Schieck, Kockel, Broden).

A côté de ces auteurs intransigeants, il en est d'éclectiques qui attribuent une part à peu près égale dans la constitution du tubercule aux leucocytes et aux éléments fixes. Metschnikoff lui-même, bien qu'il ne leur ait accordé aucune action dans l'édification du tubercule, avait déjà remarqué les figures de division dans ces éléments fixes. Pilliet attribue un role à peu près égal aux leucocytes et aux éléments fixes ; de même Welcker admet que les cellules épithélioïdes du tubercule proviennent en partie des cellules fixes en prolifération, en partie des grands leucocytes ; Ch. Morel soutient que dans le foie du lapin la néoformation tuberculeuse se produit aux dépens des leucocytes et des cellules endothéliales. Josué fait remarquer que sous le nom de cellules fixes des tissus on a décrit indifféremment les cellules fixes du tissu conjonctif, qui jouent certainement un role phagocytaire, et les cellules épithéliales. Pour lui, ce sont des cellules mésodermiques, leucocytes, cellules fixes du tissu conjonctif, qui englobent les bacilles, mais les toxines sécrétées par les microbes peuvent agir sur les cellules épithéliales voisines et leur faire subir également la dégénérescence épithélioïde. Si donc au point de vue histologique, toutes les cellules concourent à former le tubercule, au point de vue de la lutte contre le germe, les cellules mésodermiques jouent le principal rôle. M. Roger qui, dans la tuberculose de la thyroïde, a trouvé avec Garnier des cellules épithéliales difficiles à distinguer des cellules épithélioïdes, croit également qu'on peut concilier les deux théories en présence. Enfin Albarran attribue aux éléments conjonctifs et épithéliaux du rein aussi bien qu'aux éléments lymphatiques une part dans la formation du tubercule.

Pour nous, il nous a semblé que les poisons tuberculeux ont

comme première action de provoquer la dégénérescence vitreuse de la cellule épithéliale du tube rénal. La polynucléose, que nous avons constatée les premiers jours, est vraisemblablement liée au traumatisme dû à notre injection ; elle se produit d'ailleurs également, mais beaucoup moins intense, quand les bacilles sont amenés au rein par les voies naturelles.

Quand la quantité de poison injectée est importante, on voit se produire bientôt la nécrose de tous les éléments, tant épithéliaux que leucocytaires, et on peut, dès les premiers jours, trouver un foyer caséifié au centre duquel il est possible de déceler les vestiges de ces différents éléments. Il se fait en même temps une réaction importante des cellules fixes du tissu conjonctif et un afflux lymphocytaire qui se diffuse au loin. Les cellules épithéliales nécrosées, les leucocytes désintégrés sont englobés par des macrophages, ou se tassent les uns contre les autres et sont éliminés par les tubes sous formes de cylindres. Dans l'injection d'extrait éthéré, cette tendance à la caséification et à la diffusion se prolonge. L'injection d'extrait chloroformique provoque au contraire bientôt une réaction conjonctive du tissu interstitiel : Les tubes qui ont été le plus frappés par le poison perdent leur épithelium qui se tuméfie, ne prend plus la coloration, se disloque et dont les éléments sont envahis par des macrophages. A mesure qu'on s'éloigne du point de l'injection, la lésion des cellules épithéliales est moins intense ; elles s'étalent, perdent leurs granulations, et leurs affinités tinctoriales pour le protoplasma et pour le noyau ; elles quittent la paroi propre du tube urinifère, pour s'accoler et prendre les caractères de la cellule épithélioïde. En d'autres points, les cellules épithéliales des tubes ont disparu, la formation épithélioïde est constituée de toutes pièces par la modification sur place des lymphocytes. Quant aux cellules fixes du tissu conjonctif, elles se relèvent, s'allongent, deviennent fibrillaires et contribuent pour la plus grande part à l'édification de la plaque scléreuse, que complète la transformation des lymphocytes.

Nous ne pouvons être affirmatif en ce qui concerne

la formation des cellules géantes ; néanmoins, à la suite de nos injections de poisons d'Auclair, nous avons observé quelquefois le tassement des cellules épithélioïdes en un point et tandis que les noyaux s'étaient déjà orientés vers la périphérie de la cellule géante on pouvait encore au centre, percevoir quelques-unes des limites des cellules constitutives en train de subir un processus de coalescence. D'autres fois même, il nous a semblé que les cellules épithéliales pouvaient subir d'emblée cette même coalescence, sans passer par le stade épithélioïde, mais les aspects fournis par des cellules désintégrées, desquamées peuvent être trompeurs et nous n'oserions en tirer aucune conclusion.

L'étude de l'évolution du tubercule « *toxique* », provoqué par l'injection de poisons d'Auclair, permet donc de se rendre un compte exact des différents temps du développement de ce tubercule ; elle donne une idée plus exacte de son histogénèse et dissocie en quelque sorte le processus de réaction spécifique de l'organe.

Dans l'évolution de ce tubercule rénal expérimental, il semble que les divers éléments du parenchyme soient susceptibles de réagir au même titre que les éléments lymphatiques exogènes pour fournir les parties constitutives de la néoplasie. En appliquant ces résultats à l'étude de l'histogénèse du tubercule rénal et en les comparant à ceux obtenus par les autres auteurs et par nous même avec les injections bacillaires, nous croyons pouvoir décrire ainsi les premières étapes de la formation du tubercule.

L'arrêt des bacilles de Koch au niveau du bouquet glomérulaire provoque un afflux de polynucléaires qui les englobent, mais ces leucocytes sont nécrosés par les substances toxiques élaborées par les bacilles ; alors se produit une réaction des cellules endothéliales du glomérule qui se mobilisent et phagocytent cellules et microbes. Les cellules mésodermiques fixes sont aidées dans leur tâche par un afflux de lymphocytes à qui incombe la plus grande part dans la formation du tubercule.

Ces éléments, en effet, avec les cellulles fixes, s'organisent en macrophages pour détruire et emporter les éléments nécrosés ; d'autre part ils se modifient, s'étalent, s'accolent et constituent la barrière des cellules épithélioïdes peut-être même les cellules géantes.

A la périphérie, ils s'orientent en cercles concentriques ou se diffusent en contribuant, avec les cellules fixes du tissu conjonctif, à former les fibrilles qui sont le substratum réticulé du tubercule et qui, s'épaississant à la périphérie, tendront à l'enkyster. Cependant les cellules épithéliales du voisinage ne sont pas restées indemnes ; frappées elles aussi par les poisons tuberculeux elles peuvent subir une évolution variable, soit que, l'agression toxique ayant été violente, elles se nécrosent et se laissent phagocyter, soit que, si l'action toxique a été moindre, elles se modifient seulement dans leur texture et dans leur ordination pour former elles aussi des cellules épithélioïdes. En somme, avec Josué, nous admettrons que si, au point de vue histologique, toutes les cellules concourent à former le tubercule, au point de vue de la réaction contre les agents tuberculeux les cellules mésodermiques jouent le principal rôle.

2e *Evolution.* — Ce qui domine l'histoire de la tuberculose rénale humaine ou expérimentale, c'est, comme nous l'avons vu, la tendance des éléments tuberculeux à la diffusion. On retrouve cette diffusion de l'infiltration tuberculeuse à tous les degrés du tubercule, c'est elle qui en accélère la marche et qui réunit tous les degrés de cette échelle continue de lésions qui va de la granulation à la caverne tuberculeuse.

Comme dans la pneumonie caséeuse et pour les mêmes raisons, l'infiltration massive du rein a tendance à se nécroser et à produire dans l'organe d'importantes pertes de substance.

Cependant le bacille de Koch porte en lui-même un poison sclérosant ; pour peu que l'évolution des tubercules ne soit pas trop rapide, il produit généralement une fibrose des parenchymes voisins qui l'enkyste, le limite et arrive même

parfois à l'étouffer ; telle est l'évolution habituelle, pour ainsi dire normale, du tubercule dans les autres organes. Pour le rein, ce processus de guérison par envahissement fibreux du tubercule paraît exceptionnel et la plupart des auteurs qui parlent de tubercules rénaux guéris n'ont guère en vue qu'une guérison clinique se manifestant par la disparition d'un certain nombre de symptômes, bien plus qu'une guérison anatomique avec enkystement fibreux des tubercules, dont d'ailleurs M. Albarran conteste l'existence.

Expérimentalement, avec les injections de chloroformine, on arrive à provoquer la fibrose des nodules tuberculeux : le type du follicule tuberculeux dû à la chloroformine est un tubercule enkysté, à périphérie fibreuse, nettement isolé du parenchyme voisin, dans lequel on ne trouve d'autres lésions de voisinage que des altérations mécaniques de compression ou de distension.

Pourtant cette fibrose totale arrive rarement à un état de développement complet et on peut même voir les nodules continuer leur évolution jusqu'à la caséification.

Si donc le processus de guérison des tubercules du rein n'est pas impossible, il ne semble pas être l'évolution habituelle de la lésion. Chez l'homme, l'évolution de la tuberculose rénale a une tendance bien plus progressive que régressive ; les poisons à type éthérine semblent avoir une action prédominante, presque exclusive.

Cette constatation présente un intérêt clinique très important, car, puisqu'on ne peut compter sur une guérison spontanée et si la lésion a une tendance fatalement progressive, on doit enlever d'une façon précoce l'organe malade qui ne peut devenir qu'un foyer d'essaimage de bacilles et un agent d'infection de l'organisme.

Mais il est une condition indispensable pour faire cette intervention complète sur le rein malade, c'est l'intégrité du rein opposé. Indépendamment des lésions bacillaires dont l'unilatéralité est encore un sujet de discussion que nous ne pouvons aborder dans ce travail, le rein opposé peut présenter

des lésions soit seulement de compensation soit même des lésions toxiques avec véritable néphrite. M. Albarran a pu constater dans la tuberculose rénale la simple hypertrophie compensatrice du côté opposé, mais dans certains cas assez rares il a trouvé des lésions dues à la néphrite toxique et à la dégénérescence amyloïde.

Examinant le rein opposé dans les cas où nous avons provoqué des tubercules toxiques expérimentaux, nous avons constaté que ses lésions sont ordinairement très peu accusées, à peine appréciables et consistent en un très léger degré de desquamation de la bordure épithéliale. Nous pouvons, semble-t-il, en conclure que la lésion toxique du rein opposé ne se produit que d'une façon tardive dans la tuberculose rénale primitive et doit être moins à redouter que la généralisation bacillaire.

Ce sera donc surtout celle-ci que l'on aura en vue pour décider de l'ablation ou de la conservation d'un rein tuberculeux, foyer d'essaimage de bacilles. On sera d'autant plus libre pour décider de cette intervention, que le rein malade a perdu toute fonction utile. Si l'on ne s'y prend pas trop tard, les lésions toxiques du rein opposé sont encore négligeables et permettent d'espérer de lui un travail suffisant que l'on déterminera par son examen fonctionnel.

CONCLUSIONS

Les poisons diffusibles, à action générale, du bacille tuberculeux, auxquels on attribue chez l'homme les lésions de néphrite épithéliale ou interstitielle, de dégénérescence amyloïde ou graisseuse, ne provoquent chez l'animal que des lésions rénales minimes. A peine peut-on rapprocher des scléroses rénales des vieux tuberculeux les altérations glomérulaires et vasculaires que l'expérimentation réalise parfois.

L'expérimentation n'apporte donc à cette question qu'une lumière relative et peut seulement faire soupçonner l'action associée d'autres microbes ou d'autres substances toxiques

Les lésions rénales attribuées au bacille de Koch sont dues à ses poisons locaux. Dans le rein, comme dans le poumon, les lésions tuberculeuses semblent sous la dépendance prépondérante des poisons solubles dans l'éther. Le tubercule rénal évolue vers l'infiltration et la caséification bien plutôt que vers l'enkystement fibreux. En pratique, on ne peut guère compter sur ce mode de guérison qui pourrait contre-indiquer l'ablation chirurgicale de l'organe malade.

L'étude de l'histogénèse du tubercule produit par injection intra-rénale de poisons locaux montre que les divers éléments du parenchyme peuvent réagir au même titre que les éléments lymphatiques exogènes pour fournir les parties constitutives de la néoplasie. Les cellules épithéliales des tubes uriniféres, aussi bien que les cellules fixes du tissu conjonctif et que les lymphocytes, contribuent à la formation des cellules épithélioïdes et peut-être aussi des cellules géantes, les cellules mésodermiques semblant cependant conserver le principal rôle dans les phénomènes réactionnels provoqués par les agents tuberculeux.

PIÈCES JUSTIFICATIVES

EXPÉRIENCES

PREMIÈRE SERIE

INJECTIONS DE TUBERCULINE

A. — INJECTIONS INTRA-PÉRITONÉALES OU SOUS-CUTANÉES

EXPÉRIENCE 1

10 *octobre* 1902. — Cobaye 430 gr. — Injection intrapéritonéale de un demi-centimètre cube de tuberculine brute de l'Institut Pasteur.

L'injection est répétée tous les quatre jours jusqu'au 4 décembre 1902. Poids 488 gr.

A partir de cette date, injection tous les jours de un centimètre cube de tuberculine jusqu'au 16 avril 1903.

16 *avril* 1903. — Poids 650 gr. L'animal est sacrifié. A *l'autopsie*, pas de lésions macroscopiques sur aucun organe. Reins paraissent sains.

Examen histologique des reins. — Les épithéliums sont très bien conservés, ni desquamation, ni tuméfaction. Légère réaction interstitielle. A noter seulement çà et là un certain degré d'épaississement des capsules de Bowman.

EXPÉRIENCE 2

11 *octobre* 1902 — Lapin 1 kil. 642. Injection intra-péritonéale de un centimètre cube de tuberculine brute. Répétée tous les deux jours.

22 *octobre.* — Poids : 1 kil. 390. L'animal paraît très malade, il a l'air abattu, son poil est hérissé. Diarrhée. Pas d'albumine dans les urines.

Sacrifié. — A *l'autopsie.* On ne trouve pas de lésions macroscopiques du péritoine ni des autres organes. En particulier les reins paraissent sains.

Examen histologique. — La seule lésion appréciable est une congestion très intense avec hémorragies glomérulaires et nappes sanguines interstitielles.

Réaction épithéliale peu importante. Légère réaction interstitielle.

EXPÉRIENCE 3

26 *novembre* 1902. — Cobaye, 530 gr. Injection intra-péritonéale de trois centimètres cubes de tuberculine brute, répétée tous les mois.

24 *avril* 1903. — P. 634 gr. Sacrifié. A l'autopsie, pas de lésions macroscopiques appréciables nulle part. Reins paraissant plus pâles que normalement.

Examen histologique. — Lésions épithéliales assez prononcées avec tuméfaction des cellules et mauvaise coloration des noyaux ; dans certains tubes dilatés, l'épithelium est aplati, réduit à une simple couche lamelleuse avec noyaux allongés. Bouquets glomérulaires rétractés. Pas de réaction leucocytaire ni d'hémorragie.

EXPÉRIENCE 4

26 *novembre* 1902. — Cobaye. 425 gr. Injection intra-péritonéale de trois centimètres cubes de tuberculine brute, répétée tous les quinze jours.

Dernière injection le 12 janvier. Mort dans la nuit.

A *l'autopsie*, liquide hémorragique en assez grande quantité dans le péritoine. *Reins* ne présentent pas de modifications macroscopiques.

Examen histologique. — Les cellules de l'épithelium des tubuli sont tuméfiées avec, par places, disparition de la bordure. La lumière des tubes est remplie d'une substance granuleuse. Glomérules sains. Hémorragie interstitielle peu abondante, surtout au niveau de la région médullaire.

EXPÉRIENCE 5

26 *novembre* 1902. — Cobaye. 475 gr. Injection intra-péritonéale de deux centimètres cubes de tuberculine brute, répétée tous les dix jours jusqu'au 11 février.

17 *février*. — Décès dans la nuit. A *l'autopsie*, un peu de sérosité dans le péritoine. *Reins* congestionnés.

Examen histologique — Les glomérules et l'épithelium des tubuli ne paraissent nullement atteints, et les lésions se bornent à un certain degré de congestion interstitielle.

EXPÉRIENCE 6

12 *janvier* 1903. — Cobaye 327 gr. Injection intra-péritonéale de cinq centimètres cubes de tuberculine brute.

13 *janvier*. — Mort le matin. A *l'autopsie* péritoine injecté. Reins paraissant plus pâles que normalement.

Examen histologique. — Congestion interstitielle. Lésions épithéliales disséminées avec tuméfaction et desquamation des cellules. Par endroits, lésions de néphrite interstitielle (ancienne et en formation), n'ayant certainement aucun rapport avec la lésion actuelle.

EXPÉRIENCE 7

25 *novembre* 1903. — Cobaye 220 gr. Injection intra-péritonéale de un centimètre cube de tuberculine brute.

30 *novembre*. — Mort ce matin. A l'autopsie, congestion intense de tous les organes, surtout des reins et des poumons.

Examen histologique. — Congestion interstitielle assez marquée par places; congestion glomérulaire. Les cellules de l'épithélium des tubuli tendent à se vacuoliser. La partie de la cellule qui est en rapport avec la membrane basale est particulièrement claire et son protolpasma a un aspect grenu. Dans les canaux excréteurs il a y une grande quantité de cylindres épithéliaux.

B. — INJECTIONS INTRA-VEINEUSES

EXPÉRIENCE 8

29 *septembre* 1903. — Lapin 2 kil. 350. Injection dans la veine marginale de l'oreille d'un centimètre cube de tuberculine brute; répétée d'abord tous les jours jusqu'au 1er novembre, puis tous les trois jours.

12 *décembre*. — Poids 2.670 gr. L'animal est sacrifié.

A *l'autopsie*, *Reins* un peu congestionnés; rien aux autres organes.

Examen histologique. — Pas de lésions épithéliales, ni interstitielles. On constate seulement ça et là un léger épaississement des capsules de Bowman avec présence dans certaines cavités glomérulaires d'un exsudat grenu, le bouquet glomérulaire étant demeuré intact.

EXPÉRIENCE 9

25 *mars* 1904. — Lapin 1.600 gr. Injection tous les 5 jours de 1 centimètre cube et demi de tuberculine brute dans la veine marginale de l'oreille.

22 *juin.* — P. 1.370 gr. Pas d'albumine dans les urines. L'animal est sacrifié.

A *l'autopsie. Reins*, 6 gr. Un peu pâles et mous Rien à signaler au niveau des autres organes.

Examen histologique. — Ni lésions épithéliales, ni interstitielles. Glomérules sains.

EXPÉRIENCE 10

25 *mars* 1904. — Lapin 2.090 gr. Injection intra-veineuse de un centimètre cube de tuberculine brute répétée tous les trois jours jusqu'au 20 mai, puis seulement tous les dix jours. Pas d'albumine dans les urines.

22 *juin.* — P. 1.820 gr. L'animal est sacrifié.

A *l'autopsie. Reins*, p. 6 gr., paraissant normaux. Rien à signaler au niveau des autres organes.

Examen histologique. — Epithélium légèrement vacuolaire en quelques endroits. Glomérules sains.

EXPÉRIENCE 11

4 *avril* 1904. — Lapin 1.950 gr. Injection intra-veineuse de un centimètre cube de tuberculine brute répétée tous les huit jours. Dernière injection le 5 juin.

21 *juin.* — P. 1.950 gr. L'animal paraît malade. Dyspnée, poil hérisé; il ne prend pas de nourriture. Pas d'albumine dans les urines.

22 *juin.* — L'animal est sacrifié.

A *l'autopsie.* Rien à signaler au niveau des organes thoraciques.

Reins gros, blanchâtres et très mous, p. 9 gr.

Examen histologique. — Glomérules légèrement tuméfiés. Cellules épithéliales des tubuli vacuolaires par places.

C. — INJECTIONS INTRA-RÉNALES

EXPÉRIENCE 12

14 *octobre* 1903. — Lapin 2 kil. 450 gr.

Incision lombaire, sortie du rein gauche, injection intra-parenchymateuse de un demi-centimètre cube de tuberculine étendue à 1/10 de sérum physiologique. Le rein est plongé dans l'abdomen. Suture de la paroi.

27 *novembre*. — P. 2 kil. 270 gr.

L'animal est sacrifié. A l'autopsie le rein opéré présente à sa surface quelques plaques blanchâtres.

Examen histologique — Tandis que certaines coupes, même voisines du point injecté, montrent un épithélium absolument normal, on voit sur d'autres une traînée plus claire occupant une partie de la substance corticale, parallèle à l'axe des vaisseaux et formée par des tubes dilatés entre lesquels on distingue une réaction interstitielle leucocytaire et surtout déjà conjonctive. Les épithéliums présentent des lésions très prononcées : boules graisseuses, desquamation, vacuolisation ou seulement aplatissement avec noyaux allongés. On constate, en outre, l'existence d'une série de zones secondaires, d'aspect identique, disséminées en différents points du rein, ayant toutes les mêmes caractères et séparées par des intervalles de parenchyme sain.

EXPÉRIENCE 13

14 *octobre* 1903. — Lapin 1 kil. 900 Injection intra-rénale de 1/2 centimètre cube environ de tuberculine brute étendue à 1/10 de sérum physiologique.

25 *octobre*. — L'animal amaigri (1 kil. 480), paraissant malade, est sacrifié.

A l'autopsie. Congestion du rein gauche ; rien aux autres organes.

Examen histologique. — Lésions de même type que chez l'animal précédent, avec altérations épithéliales un peu moins prononcées et plus localisées.

EXPÉRIENCES DE CONTROLE

EXPÉRIENCE 14

26 *novembre* 1902. — Cobaye, 328 gr. Injection intra-péritonéale de un centimètre cube de glycérine stérilisée.

6 *décembre*. — P. 337 gr. Injection de 2 centimètres cubes de glycérine. Mort dans la nuit.

A l'autposie : Reins congestionnés ; quelques taches blanchâtres sur la surface. Poids 9 gr.

Examen histologique. — Congestion interstitielle marquée ; tuméfaction des épithéliums des tubuli et tendance à la desquamation cellulaire avec encombrement de la lumière des tubes.

EXPÉRIENCE 15

1er *décembre* 1903. — Lapin 2 kil. 630. Injection intra-rénale de 1/2 centimètre cube de glycérine stérilisée.

11 *décembre*. — Poids 2 kil. 620. L'animal est sacrifié.

A l'autopsie. Rein gauche: à la coupe, région nécrosée au centre de la substance médullaire, entourée d'une zone très congestionnée. Rein droit sain.

Examen histologique. — Sur certaines coupes, congestion interstitielle prononcée. Sur d'autres, zone cicatricielle avec destruction des épithéliums et envahissement leucocytaire. Cette zone est très localisée et ne présente nulle part de prolongements secondaires.

DEUXIÈME SÉRIE

BACILLES DE KOCH EN SACS DE COLLODION INTRA-PÉRITONÉAUX

EXPÉRIENCE 16

28 *avril* 1903. — Lapin 2 kil. 450. — Laparotomie médiane. On met dans la cavité abdominale un sac de collodion hermétiquement fermé et contenant deux centimètres cubes environ de culture en bouillon de bacilles de Koch. Suture de la paroi.

3 juin. — Poids 2 kil. 400. L'animal est sacrifié. Le sac occupe le flanc droit, il est enkysté dans l'épiploon et est entouré d'une sorte de pseudo-membrane blanchâtre. Pas d'autre réaction du péritoine ni des autres organes. A l'intérieur du sac, le bouillon n'a pas changé de coloration ; il semble cependant que sa quantité ait diminué. Rien d'appréciable macroscopiquement au niveau des reins.

Examen histologique. — *Rein*. On constate l'existence d'une néphrite épithéliale et interstitielle en évolution : les cellules de l'épi-

thélium des tubuli sont vacuolisées, leur bordure est desquamée, leurs noyaux prennent mal les matières colorantes. Du côté de certains glomérules les lésions sont encore plus intenses, avec épaississement à tous les degrés de la capsule de Bowman. Dans certains glomérules même, le bouquet glomérulaire n'est plus visible et a été étouffé par la sclérose, le bouquet glomérulaire étant devenu complètement fibreux. On constate, en outre, des bandes conjonctives unissant entre eux quelques glomérules et répondant à des lésions de périartérite très accusées.

EXPÉRIENCE 17

14 *septembre* 1903. — Lapin 2 kil. 050. Même technique opératoire que précédemment : sac de collodion contenant un centimètre cube environ d'émulsion en bouillon de bacilles de Koch, placé dans la cavité abdominale.

27 *novembre*. — Poids, 2 kil. 500. Sacrifié.

A *l'autopsie* : Sac de collodion enkysté dans le grand épiploon, sans autre réaction péritonéale. Pas de modifications des autres organes. Reins d'aspect normal. Notons qu'à l'intérieur du sac la substance contenue actuellement a absolument l'aspect de pus caséeux.

Examen histologique. — *Rein*. — Pas de lésions épithéliales. Les épithéliums sont très bien conservés, avec bordure en brosse très nette. Cependant, en certains points, on constate l'existence d'une réaction interstitielle en évolution, jeune, riche en noyaux. Les glomérules ne présentent pas de lésions appréciables.

EXPÉRIENCE 18

14 *septembre* 1903. — Lapin, 2 kil. 100. Même technique que précédemment : Sac de collodion contenant un centimètre cube environ d'émulsion en bouillon de bacilles de Koch, abandonné dans la cavité abdominale.

27 *novembre*. — Poids 2.240 gr. Sacrifié. *A l'Autopsie*, le sac est demeuré libre dans la cavité abdominale ; aucune réaction du péritoine ni des autres organes. Reins paraissent sains. Le sac renferme encore une certaine quantité d'émulsion dont l'aspect ne s'est pas modifié.

Examen histologique. — Épithéliums et glomérules paraissent intacts. Réaction interstitielle beaucoup moins prononcée que précédemment et marquée seulement par de la congestion intertubulaire et glomérulaire.

EXPÉRIENCE 19

14 *septembre* 1903. — Lapin 2 kil. 220. — Même technique opératoire. Un sac de collodion, renfermant un centimètre cube d'émulsion d bacilles de Koch dans du bouillon, est abandonné dans la cavité abdominale.

14 *octobre*. — L'animal est paraplégique. — P. 2 k. 330.

19 *octobre*. — Décès dans la nuit. A *l'autopsie*, le sac est entouré d'une pseudo-membrane blanchâtre qui le fixe à l intestin; il n'y a pas d'autre réaction péritonéale ni des autres organes.

Examen histologique. — *Reins*. — Sur les coupes examinées, l'épithélium est partout bien conservé avec noyaux prenant très bien les colorants. Les glomérules sont congestionnés, il y a un exsudat d'aspect fibrineux entre la capsule et le bouquet glomérulaire. La plupart des artères paraissent saines; quelques-unes cependant présentent un certain degré de périartérite.

EXPÉRIENCE 20

26 *mars* 1904. — Lapin, 1.950 gr.

Laparotomie médiane.— Un sac de collodion renfermant une émulsion de bacilles de Koch de virulence moyenne dans du sérum artificiel est abandonné dans le péritoine. Suture de la paroi. Suites normales.

18 *juin* 1904. — Poids 2.370 gr. Pas d'albumine dans les urines. L'animal est sacrifié.

A *l'autopsie*. Le sac est enkysté au niveau du bord inférieur de l'estomac. Pas de lésions appréciables des organes. — Un peu de congestion du rein gauche (qui a dû être comprimé, l'animal s'étant débattu).

Examen histologique. — Les cellules épithéliales des tubes urinifères paraissent absolument normales. Épaississement léger des capsules de Bowman avec ça et là commencement de stratification. Deux artères visibles présentent un épaississement très notable de leur tunique externe, l'endartère paraît indemne.

EXPÉRIENCE 21

26 *mars* 1904. — Lapin, 1.750 gr.

Laparatomie médiane. Un sac de collodion, renfermant une émulsion dans du sérum artificiel de bacilles de Koch de virulence moyenne, est

abandonné dans la péritoine. Suture de la paroi. Suites normales. Pas d'albumine dans les urines.

18 *juin*. — P. 2300 gr. L'animal est sacrifié.

A *l'autopsie*. Le sac est enkysté au niveau des anses intestinales. Pas de fausses membranes dans la cavité péritonéale. Tous les organes paraissent sains. Reins, p. 9 gr.

Examen histologique. — Lésions très légères, comparables à celles constatées dans le cas précédent : à peine épaississement léger des capsules de Bowman avec un certain degré de périartérite.

EXPÉRIENCE 22

26 *mars* 1904. — Cobaye, 530 gr.

Laparatomie médiane. Un petit sac de collodion, renfermant une émulsion en sérum artificiel de bacilles de Koch de virulence moyenne, est abandonné dans la cavité péritonéale. Suture de la paroi. Suites normales.

21 *juin* — 570 gr. L'animal est sacrifié.

A *l'autopsie*. Le sac de collodion est enkysté au niveau des anses intestinales. Le liquide qu'il renferme a gardé le même aspect. Les poumons sont sains. La rate est augmentée de volume, avec ça et là des points blanchâtres (tubercules ?). *Reins*: p. 2 gr. 50, paraissent sains.

Examen histologique. — Lésions très minimes, caractérisées seulement par un épaississement très léger des capsules de Bowman; les épithéliums sont sains.

EXPÉRIENCE 23

19 *avril* 1904. — Lapin, 2.100 gr.

Laparotomie médiane. Un sac de collodion, contenant une émulsion en sérum de bacilles de Koch de virulence moyenne, est abandonné dans la cavité péritonéale. Suites normales. Pas d'albumine dans les urines.

21 *juin*.— P. 2.620 gr. L'animal est sacrifié.

A *l'autopsie*. Le sac de collodion est enkysté et fixé immédiatement sous la paroi abdominale. Celle-ci est refoulée par une collection purulente de la grosseur d'un petit œuf, enkystée également et adhérente par quelques néomembranes aux anses intestinales voisines. A l'incision de cet abcès il s'écoule un pus épais, blanchâtre.

Reins : 8 gr. 50; paraissent normaux. Rien à signaler au niveau des autres organes.

Examen histologique. -- Épaississement léger des capsules de Bowman par endroits. Épithéliums paraissent sains. La lumière des tubes est remplie par une substance grenue.

EXPÉRIENCE 24

19 *avril*. — Cobaye, 540 gr.

Laparotomie médiane. Un petit sac de collodion, contenant une émulsion en sérum artificiel de bacilles de Koch de virulence moyenne, est abandonné dans la cavité péritonéale. Suites normales.

21 *juin*. — 550 gr. L'animal est sacrifié.

A *l'autopsie*. Le sac est enkysté au niveau des anses intestinales; son contenu a conservé son aspect clair.

Reins. 2 gr. 40. Rate un peu grosse. Rien aux autres organes.

Examen histologique. — Pas de lésions appréciables nulle part.

EXPÉRIENCE 25

19 *avril* 1904. — Cobaye, 510 gr.

Laparotomie médiane. Un petit sac de collodion contenant une émulsion en sérum artificiel de bacilles de Koch de virulence moyenne, est abandonné dans la cavité péritonéale. Suites normales.

21 *juin*. — L'animal est sacrifié.

A *l'autopsie*. Le sac est enkysté au niveau des anses intestinales; son contenu a son aspect normal. Poumons congestionnés. Rate un peu grosse, pas de tubercules apparents. *Reins* paraissent normaux, p. 2 gr. 50.

Examen histologique. — Rien à signaler au niveau des épithéliums, ni des vaisseaux; au niveau des glomérules, le bouquet glomérulaire est dissocié par places. Sur un grand nombre de glomérules, épaississement à plusieurs assises nuclées de la capsule de Bowman.

EXPÉRIENCE 26.

3 *mars* 1903. — Cobaye. — Poids 362 gr.

Après sortie du rein gauche, injection intra-parenchymateuse de quelques gouttes d'émulsion en bouillon de bacilles de Koch tués par la chaleur.

23 *avril*. — Poids : 460 gr. — L'animal est sacrifié. A *l'autopsie* on constate seulement un certain degré de congestion des deux reins sans rien de notable au niveau des autres organes.

Examen histologique. — *Rein gauche*. — On voit sur les coupes une infiltration embryonnaire suivant la direction de l'injection, formant une nappe compacte en un point, beaucoup plus diffuse partout

ailleurs et s'insinuant assez loin entre les tubes du voisinage. Cette infiltration est faite de lymphocytes plus ou moins déformés et de cellules à noyau allongé, donnant l'impression d'un début de travail fibreux. Les glomérules en rapport avec ces éléments ont une capsule notablement épaissie ; le bouquet glomérulaire paraît par contre absolument sain. Les tubes ont complètement disparu de la plaque d'infiltration ; à peine en persiste-t-il quelques uns à épithelium aplati et contenant dans leur lumière un cylindre leucocytaire. Les tubes qui sont à la périphérie de la plaque ont un épithélium vacuolisé où cependant le noyau est bien coloré ; on voitmême la pénétration dans l'épithélium d'éléments leucocytaires émanés de la plaque d'infiltration. — On n'y aperçoit pas de bacilles de Koch.

Rein droit. — Aspect normal.

TROISIÈME SÉRIE

INJECTIONS INTRA-RÉNALES DE POISONS D'AUCLAIR

A. — *INJECTION DE CHLOROFORMO-BACILLINE*

EXPÉRIENCE 27

12 *décembre* 1902. — Lapin. — Poids 2 k. 365.

Incision lombaire, découverte du rein gauche, injection dans le pôle inférieur de un demi-centimètre cube d'émulsion dans du sérum physiologique de chloroformo-bacilline renfermant 0 gr.05 d'extrait. (La chloroformo-bacilline a été évaporée à l'étuve et l'extrait émulsionné avec une goutte de carbonate de soude auquel a été ajouté progressivement le sérum physiologique stérilisé). — Une grande partie du liquide injecté est ressortie quand on a enlevé l'aiguille. — Le rein est replacé dans la cavité abdominale. — Suture de la paroi.

30 *janvier* 1903. — P. 2.860 gr. — A la palpation le rein opéré paraît notablement plus petit qu'à l'état normal. On fait l'ablation de ce rein gauche.

Examen macroscopique. — Aspect extérieur normal. A la coupe on trouve dans le pôle inférieur un bloc caséeux qui va jusqu'au milieu de l'organe, entouré d'une coque conjonctive qui rejoint le tissu conjonctif du bassinet. Sur une coupe transversale ce bloc caséeux a à peu près les dimensions d'une lentille.

Examen histologique. — Sur les coupes on voit une masse caséeuse entourée d'une zone circulaire d'aspect différent. Le centre est

constitué par l'agglomération de leucocytes nécrosés, prenant mal les colorants, et de débris cellulaires et nucléaires. La couronne qui encercle cette masse est constituée par des lymphocytes agminés sur une certaine épaisseur (5 à 8 rangs) assez régulièrement espacés, et à la périphérie, surtout en certaines zones, du tissu conjonctif plus ou moins formé, en certains endroits ondulé en fibres constituées. Dans cett ecouronne on rencontre des nodules nettement tuberculeux avec la constituiton du follicule tuberculeux : cellule géante entourée de cellules épithélioïdes, couronne de lymphocytes qui se distinguent dans la grande zone lymphocytaire péricaséeuse ; les cellules géantes offrent une netteté parfaite. Autour de cette lésion, le tissu rénal, qui n'en est séparé que par le cercle fibrolymphocytaire, est tout à fait normal ; aucune réaction épithéliale, ni glomérulaire. En un point, cependant, existe une réaction interstitielle avec développement de tissu fibreux écartant et étouffant les tubes ; mais, même là, cette réaction ne s'étend pas très loin et, partout ailleurs, il n'y a pas développement de sclérose. Certains lobules se présentent avec de la dilatation des tubes et aplatissement des épitheliums ; cette dilatation résulte de ce que les canaux de Bellini appartenant à ces lobules sont comprimés par la tumeur caséeuse et déterminent secondairement la dilatation tubulaire en amont. La réunion de ces lobules en retention donne même, à l'œil, l'impression d'une sorte de tissu spongieux dont l'aspect tranche sur celui plus compact du reste de la coupe.

EXPÉRIENCE 28

3 *mars* 1903. — Lapin 2 kil. 380. Même technique opératoire. Injection intra-rénale de quelques gouttes d'émulsion de chloroformobacilline.

20 *avril*. — P. 2 kil. 445. Sacrifié. *Rein gauche* petit. A la coupe, coloration uniformément rosée des deux régions. Petite trainée blanchâtre d'aspect cicatritiel empiétant sur les deux substances.

Rein droit un peu plus gros ; substance corticale congestionnée.

Examen histologique. — A un faible grossissement, la lésion se présente sous forme d'une trainée fibreuse allongée, intéressant la substance médullaire et la substance corticale. La portion de la travée qui répond à la zone médullaire semble constituée par du tissu fibreux adulte ; au centre, on distingue quelques formations nodulaires en voie de désintégration. La partie qui répond à la substance corticale paraît plus jeune. avec infiltration embryonnaire importante et plusieurs formations nodulaires.

A un grossissement plus fort, on distingue dans le tissu fibreux adulte, qui répond à la substance médullaire, quelques fentes où se voient des cellules épithélioïdes grenues, à noyau bien coloré et

chargées de pigment sanguin. Au centre de la travée fibreuse, formations nodulaires dans lesquelles il ne persiste plus que les noyaux des cellules épithélioïdes et de petites travées fibrillaires disposées concentriquement. Dans les nodules qui répondent à la substance corticale, les lésions sont moins avancées ; on perçoit nettement les cellules épithélioïdes dont les plus centrales sont en voie de désintégration ; la disposition fibrillaire n'est plus ici que périphérique ; ça et là on voit des cellules géantes les unes avec couronne nucléaire et centre d'aspect vacuolaire, les autres constituées seulement par l'union étroite de quelques cellules épithélioïdes en voie de dégénérescence, mais à partie centrale encore colorable. Dans les nodules plus périphériques, le processus est encore plus aigu avec infiltration lymphocytaire périphérique considérable, avec persistance des cellules épithélioïdes, avec quelques cellules géantes et de nombreux débris nucléaires dans leur partie centrale. Enfin, dans la substance corticale proprement dite, bande néoplasique faite de tissu fibreux étouffant les glomérules et les tubes contournés qui ne sont plus reconnaissables.

Rein droit sain.

EXPÉRIENCE 29

15 *mai* 1903. — Cobaye 620 gr. — Même technique opératoire. Injection intra-rénale de quelques gouttes de chloroformo-bacilline, un peu de l'émulsion est épanchée dans l'athmosphère périrénale.

29 *juin*. — P. 590 gr. — Sacrifié. — *Rein gauche* 3 gr. 05. A l'incision petite travée fibreuse à l'union de la substance corticale et de la substance médullaire, sans autre lésion appréciable.

Examen histologique. — Rein gauche. — On distingue trois nodules enkystés placés au niveau de la jonction de la substance corticale et de la substance médullaire, sur une même circonférence. Il y a en outre dans certaines coupes une traînée tuberculeuse jeune de forme triangulaire, où les éléments du rein très modifiés n'ont pas encore disparu. — Sur d'autres coupes, ces ilôts d'infiltration tuberculeuse embryonnaire se retrouvent en plusieurs points, notamment dans la substance corticale.

Les tubercules enkystés sont constitués par des cellules épithélioïdes, par des lymphocytes à noyau intact ou fragmenté et au Van Grieson on les voit limités par une bande de tissu conjonctif assez épaisse dont la partie interne se continue avec le réticulum fibrillaire du tubercule. Dans l'un d'eux, celui-ci est plus épais et le tubercule semble évoluer vers la fibrose. Ça et là, quelques cellules géantes. Les bandes d'infiltration se présentent toutes avec le même aspect infiltration embryonnaire interstitielle, dilatation des tubes, tuméfaction des glomérules, avec quelques amas lymphocytiques en forme de

nodules. Dans les tubes, cylindres composés de leucocytes et de cellules épithéliales. — Au voisinage des ilôts d'infiltration, les glomérules semblent également intéressés à des degrés différents (depuis le simple afflux leucocytaire jusqu'à la tuméfaction) quoique les tissus voisins paraissent sains.

Rein droit. — Pas de lésions.

EXPÉRIENCE 30

15 *mai* 1903. — Cobaye 650 gr. — Injection intra-rénale (rein gauche) de quelques gouttes d'émulsion de chloroformo-bacilline.

6 *juillet.* — P. 560 gr. — *Sacrifié. — A l'autopsie. — Rein gauche* poids, 3 gr. 20 ; à l'incision petite trainée fibreuse au niveau de la jonction de la substance corticale et de la substance médullaire.

Examen histologique. — Rein gauche. — La zone atteinte est très petite. Elle est constituée par de l'infiltration tuberculeuse avec grande majorité de cellules épithélioïdes dans un tissu fibrillaire, et des leucocytes mononucléaires intacts ou en karyolyse. — On voit également des bandes de tissu conjonctif avec leucocytes mononucléaires, des cellules géantes et de petits amas leucocytaires dont un grand nombre sont désintégrés.

Cette plaque est entourée d'une couronne de tissu conjoncif adulte. Dans la zone limite de cette plaque, les tubes urinifères plongés dans le tissu conjonctif sont étouffés par lui et leurs cellules tassées prennent l'aspect de fausses cellules géantes. — Dans le voisinage les tubes sont un peu distendus, mais cette distension et la sclérose intertubulaire restent très circonscrites. Dans un lobule on voit des tubes remplis de cylindres leucocytaires et granuleux. A une extrémité du rein, nettement séparé de la zone précédente, petit tubercule ramolli avec zone caséifiée au centre et couronne de cellules épithélioïdes périphérique.

EXPÉRIENCE 31

26 *juin* 1903. — Cobaye. 410 gr. — Injection intra-rénale de quelques gouttes de chloroformo-bacilline.

8 *juillet.* — Sacrifié. A *l'autopsie. — Rein gauche* : p. 2 gr. 9. A l'incision petite traînée blanchâtre occupant surtout la substance corticale et empiétant cependant un peu sur la substance médullaire, près du pôle inférieur. — *Rein droit* sain.

Examen histologique. — Lésion constituée par une plaque de sclérose jeune composée de cellules allongées, de fibrilles conjonctives plus ou moins formées et de leucocytes mononucléaires intacts ou

karyolysés; elle est limitée extérieurement par des fibrilles conjonctivse plus avancées. A l'intérieur de la plaque se voient plusieurs formations nodulaires limitées par du tissu conjonctif et contenant des amas lymphocytaires, des cellules allongées, des cellules épithélioïdes et même ça et là quelques rares cellules géantes. Dans la plaque de sclérose on distingue quelques tubes enfermés; leurs cellules ne se distinguent plus les unesdes autres, les noyaux ont une coloration transparente; dans certains tubes même une partie de l'épithelium a disparu. Dans la partie des cellules devenue claire se voient des noyaux colorés qui semblent envahir les cellules vacuolaires dont le noyau est bien coloré et dont les vacuoles sont remplies de pigment. — Autour de la plaque on distingue une sclérose jeune diffuse entourant quelques tubes contournés, intéressant plusieurs artérioles et ayant même fibrosé complétement certaines glomérules. Il y a même des logettse scléreuses secondaires englobant des nodules les uns à type embryonnaire, formés de mononucléaires, les autres déjà sclérosés avec amas pigmentaires. Au voisinage de la plaque les tubes sont étouffés, en voie de dégénérescence, les autres sont distendus et remplis de cylindres leucocytaires (macrophages avec cellules épithéliales plus ou moins transformées et cellules chargées de pigment).

Rein droit. — Sain.

EXPÉRIENCE 32

26 *juin* 1903. — Cobaye, 670 gr. Injection intra-rénale de quelques gouttes de chloroformo-bacilline.

12 *juillet.* — P. 440 gr. Sacrifié. A *l'autopsie* : *Rein gauche* très augmenté de volume (5 gr. 80), coloration blanchâtre. A la coupe, aspect sclérosé, coloration pâle identique de la substance corticale et de la substance médullaire. *Rein droit*, sain.

Examen histologique. — Dans la substance médullaire, lésions de sclérose adulte constituée, sans lésions spécifiques tuberculeuses, Dans l'épaisseur du noyau scléreux on trouve encore quelques tubes comprimés. A la limite de la lésion on voit des tubes en voie de dégénérescence avec desintégration cellulaire et envahissement leucocytaire très abondant. Dans la substance corticale, il y a surtout distension de tous les tubes, avec aplatissement de l'épithélium, et tuméfaction des glomérules. Dans certains tubes, cylindres formés de cellules épithéliales et d'éléments leucocytaires polynucléaires et mononucléaires à noyau karyolysé. Entre les tubes, ça et là, lésions de scléroses jeune, quoique assez épaisse, prédominant surtout au voisinage de glomérules et des artères qui offrent une périartérite très intense.

EXPÉRIENCE 33

26 *juin* 1903. — Cobaye, 600 gr. Injection intra-rénale de quelques gouttes de chloroformo-bacilline.

8 *août*. — P. 985 gr. Sacrifié. *Rein gauche* blanchâtre, aspect scléreux, induré à la palpation. Cicatrice au niveau du pôle inférieur répondant à la base d'un petit tubercule triangulaire que l'on voit à la coupe ; celle-ci montre dans tout le rein un aspect scléreux uniforme. *Rein droit* sain.

Examen histologique. — En un point, tubercule dont le centre s'est vidé. Partant de ce tubercule et traversant le rein, se voit une bande scléro-caséeuse avec de nombreux nodules. Ceux-ci sont plus avancés au voisinage du tubercule, avec caséification centrale, cellules épithélioïdes et fibrose périphérique. A mesure que l'on s'en éloigne, les nodules deviennent de plus en plus fibreux. Dans la substance corticale, lésions dues à la dilatation des tubes et sclérose interstitielle jeune avec nombreux noyaux.

EXPÉRIENCE 34

17 *août* 1903. — Lapin, 2 kil. 780. Injection dans le rein gauche de quelques gouttes de chloroformo-bacilline.

26 *août*. — Sacrifié. A *l'autopsie*. *Rein gauche* : abcès caséeux de la taille d'une noisette occupant le pôle supérieur du rein, abcès très enkysté intéressant la substance médullaire et la substance corticale. *Re n droit* sain.

Examen histologique — Zone caséeuse centrale où se voient des débris nucléaires et de nombreux polynucléaires. Immédiatement autour de cette zone, cellules en voie de transformation, probablement leucocytes subissant la transformation épithélioïde. Le tout est limité par une sclérose embryonnaire s'insinuant entre des tubes distendus dont l'épithélium est seulement aplati.

EXPÉRIENCE 35

17 *août* 1903. — Cobaye, 500 gr. Injection dans le rein gauche de quelques gouttes de chloroformo-bacilline.

20 *août*. — Sacrifié. A *l'autopsie*. *Rein gauche* : Sur la surface petite traînée hémorragique. A la coupe on voit, à la limite des substances corticale et médullaire, le canal fait par l'aiguille, entouré d'une zone hémorragique. Dans le prolongement, zone noirâtre allant rejoindre

la traînée hémorragique de la surface, entourée de chaque côté d'une zone blanchâtre.

Examen histologique — Foyer hémorragique assez étendu; au centre on voit seulement des hématies et de la fibrine ; autour de cette zone centrale, couche fibrineuse et couche leucocytique. Cette dernière s'étend vers la périphérie où on trouve également des cellules épithéliales provenant de tubes éventrés. Lorsqu'on part de ce foyer pour regarder la substance médullaire, on voit que, sauf les tubes les plus voisins, qui sont plus ou moins disloqués et remplis d'hématies et de leucocytes, tous les autres se présentent presque immédiatement avec leur aspect normal. Vers la substance corticale, l'axe du foyer hémorragique se prolonge, en quelque sorte, jusque sous la capsule par l'intermédiaire de tubes très distendus et remplis les uns d'hématies et les autres de leucocytes, d'autres encore de cylindres granuleux ayant les mêmes réactions colorantes que les hématies. De chaque côté de cet axe, les tubes qui ne contiennent pas de cylindres ont un peu de tuméfaction de leur épithélium. Enfin, sous la capsule, on trouve de la congestion et même de l'hémorragie interstitielle au niveau du prolongement de cet axe hémorragique.

EXPÉRIENCE 36

24 *août* 1903. — Cobaye 750 gr. Injection dans le rein gauche de quelques gouttes de chloroformo-bacilline.

31 *août.* — L'animal paraissant très malade est sacrifié.

A l'autopsie : *Rein gauche.* — A la surface, petite ecchymose que l'on retrouve à la coupe surtout dans la substance corticale. *Rein droit* paraît sain.

Examen histologique. — A un faible grossissement, zone formée de tubes dilatés et remplis de cylindres hématiques, épithéliaux et surtout leucocytaires. La dilatation tubulaire porte surtout sur la région corticale, les tubes de Bellini contenant des cylindres qui constituent probablement un véri- table bouchon dans le tube urinifère et provoquent la rétention en amont. A un grossissement plus fort, on voit que l'épithélium des tubes distendus est relativement intact et seulement aplati. Les cylindres qui les remplissent sont formés de globules sanguins plus ou moins bien conservés, d'autres sont constitués par des leucocytes polynucléaires, mononucléaires à noyau karyolysé, enfin un certain nombre de macrophages assez volumineux et plus ou moins vacuolaires. Entre ces tubes dilatés il y a une infiltration lymphocytaire assez intense, surtout au voisinage des glomérules de Malpighi et des vaisseaux. Il existe un processus de néphrite interstitielle jeune qui se prolonge avec la même intensité très au delà de la portion de la coupe qui répond aux tubes distendus, constituant, dans cette nouvelle portion du parenchyme, la seule lésion appréciable.

Ici encore, cependant, quelques tubes sont encombrés de cylindres moins épais que dans la région précédente. Le processus de néphrite interstitielle est également très appréciable au niveau des glomérules la capsule étant épaissie, stratifiée, le bouquet glomérulaire demeurant normal. Ce qui domine donc surtout c'est le processus de néphrite interstitielle jeune, avec dilatation tubulaire et cylindres au niveau de la région traumatisée, sans lésions spécifiques.

EXPÉRIENCE 37

24 *août* 1903. — Cobaye, 550 gr. Injection dans le rein gauche de quelques gouttes de chloroformo-bacilline.

9 *septembre*. — Sacrifié. A l'autopsie. : *Rein gauche*. A la coupe petite région blanchâtre au niveau de la partie moyenne de la zone corticale ; pas d'inflammation nulle part. *Rein* droit soin.

Examen histologique. — Grande bande de sclérose jeune dans laquelle on voit un grand nombre de leucocytes mononucléaires et quelques polynucléaires. A la périphérie et au centre quelques cellules géantes. Autour du foyer de sclérose, processus de néphrite interstitielle en évolution, dissociant les tubes. A la périphérie du foyer et sur une étendue assez longue les tubes sont remplis de cylindres lucocytaires et épithéliaux, qui les distendent et aplatissent leur épithélium.

B. — ETHÉRO - BACILLINE

EXPÉRIENCE 38

12 *décembre* 1902. — Lapin 2 kil. 265. Découverte du rein gauche par la voie lombaire. Injection intra-parenchymateuse de 3/4 de centimètre cube renfermant 0 gr. 0078 d'éthéro-bacilline émulsionnée dans du carbonate de soude et du sérum physiologique. Aussitôt après l'injection, on voit qu'il se fait des foyers hémorragiques séparés dans le parenchyme. Le rein et refoulé dans la cavité abdominale. Suture de la paroi.

30 *janvier*. — P. 1 kil. 880. A la palpation le rein est à peine perceptible. L'animal est sacrifié.

A l'autopsie. Rein gauche très petit adhérent aux organes voisins. P. 5 gr. 90; une de ses surfaces paraît blanche, nacrée, irrégulière avec des tractus fibreux, l'autre surface présente un champignon d'aspect caséeux gros comme une groseille, d'aspect muriforme, jaunâtre. A la coupe le rein à l'aspect d'une amande à centre caséeux entourée d'une capsule conjonctive, scléreuse, voisine de la superficie du rein. Le bloc caséeux a envahi presque tout le rein.

Rein droit. Aspect normal. P. 8 gr. 30.

Examen histologique — Sur les coupes qui passent par le centre de la lésion on voit : à la périphérie, une zone de parenchyme rénal altéré, puis une zone fibreuse engaînant toute la partie de l'organe détruite. Celle-ci se montre sous différents aspects. 1° Il existe des zones formées par une vaste agglomération de leucocytes granuleux dont l'ensemble se présente comme un véritable abcès. — 2° Des zones de nécrose du parenchyme rénal. 3° Des zones de formation nodulaires typiques, à la périphérie des précédentes.

Les nodules se présentent avec la structure de follicules tuberculeux présentant une zone centrale de leucocytes granuleux, entourée d'une couronne de cellules épithélioïdes nettes et abondantes, réparties en plusieurs assises, et elle-même entourée d'une couronne de lymphocytes. Pas de cellules géantes. On voit tous les intermédiaires entre la cellule épithélioïde et les éléments caséifiés.

Dans la zone où le parenchyme est nécrosé, la texture tubulaire est parfaitement conservée au centre; mais les cellules prennent une coloration diffuse et indistincte; leurs contours ne sont plus marqués, les noyaux ne sont pas visibles, de sorte que l'ensemble de cette zone apparaît, à un faible grossissement, comme une large tache rosée par l'éosine et sans structure apparente. A la périphérie de cette tache on voit très nettement l'envahissement leucocytaire. Chaque tube est entouré d'une gaîne de leucocytes qui le sépare du tube voisin. Dans d'autres parties, on ne peut que deviner la texture tubulaire; chaque tube, dont on ne voit plus que la paroi, étant non seulement entouré, mais également rempli par des leucocytes.

La région abcédée présente, au centre, la masse des leucocytes granuleux, à la périphérie tout à fait externe, une bande de tissu conjonctif qui la sépare du parenchyme rénal.

Entre les deux, par endroits, on voit des cellules conjonctives qui tendent à prendre le caractère de cellules épithélioïdes.

Dans d'autres endroits, on voit une couronne de cellules épithélioïdes directement adossée à la gaîne conjonctive. Dans d'autres endroits, enfin, occupant exactement la place où sont, dans les régions précédentes, les cellules épithélioïdes, on voit des tubes urinifères très nets, nécrosés, et, à un fort grossissement, ces cellules sont absolument analogues aux cellules épithélioïdes.

Dans certaines zones de la périphérie de cette masse, on voit des région où les tubes urinifères sont éventrés et où les cellules épithéliales sont isolées à côté d'autres tubes conservés, le tout avec des caractères tels qu'on ne saurait dire s'il s'agit de cellules du rein ou de cellules épithélioïdes.

Enfin, cette masse se prolonge par endroits sous forme de productions nodulaires avec centre constitué par des leucocytes granuleux, couronne de cellules épithélioïdes et gaînée de tissu conjonctif.

A partir de la gaîne fibreuse qui enveloppe ces lésions et qui renferme quelques tubes urinifères étouffés et quelques artères dont la

paroi externe est démesurément épaissie, on voit se développer un processus de néphrite interstitielle : tout contre la gaîne conjonctive, on voit des bandes fibreuses qui écartent tubes et glomérules extrêmement distendus. Ces bandes vont jusqu'à la périphérie où elles rejoignent la capsule du rein très épaissie et renfermant des vaisseaux dont la paroi externe est considérablement augmentée d'épaisseur. Dans certains lobules, cette sclérose est entièrement constituée et très prononcée ; dans d'autres au contraire on note seulement la distension des glomérules et de certains tubes avec infiltration embryonnaire interstitielle ; dans certains glomérules il y a épaississement très appréciable de la capsule de Bowman.

Dans les coupes passant par un pôle du rein, à l'extrémité de la lésion, on voit des follicules typiques plongées dans un tissu fibreux qui ne présente que des tubes étouffés et de petits vaisseaux très congestionnés. A partir de cette masse fibreuse considérable, on voit se développer un processus de sclérose rénale avec périartérite tendant à étouffer le parenchyme. Sous la capsule épaissie, congestion très marquée allant même jusqu'à former des foyers hémorragiques.

EXPÉRIENCE 39

24 *juin* 1903. — Cobaye, 420 gr. Même technique opératoire. Injection intra-rénale de quelques gouttes d'éthero-bacilline.

6 *juillet*. — P. 380 gr. Sacrifié. A *l'autopsie. Rein gauche* : Adhérences l'unissant à la paroi et aux organes voisins. Poids 4 gr. 25.

A l'incision, pâleur uniforme des deux substances. Partant du pôle inférieur, petite traînée caséeuse jaunâtre traversant la substance corticale, et s'élargissant au niveau de la substance médullaire en formant un petit tubercule caséeux de la grosseur d'un pois.

Rein droit : paraît normal.

Examen histologique. — Lésion constituée par un foyer de nécrose centrale en une région située à peu près au point de jonction de la substance corticale et de la substance médullaire, limitée par une formation scléreuse cons- tituée, semblant se terminer ass ez brusquement vers la substance médullaire pour se continuer beaucoup plus loin, en se dégradant, vers la substance corticale. Au centre de la lésion il y a nécrose totale de l'épithélium des tubes, cellules pâles, noyaux non colorables et rempla- cés par une petite vacuole translucide. Autour de ce foyer de nécrose, zone assez épaisse formée de fibrilles conjonctives en voie d'organisation.

Vers la susbstance corticale et l'intéressant presque dans toute l'étendue de la coupe, infiltration embryonnaire interstitielle, diffuse ou groupée sous forme de nodules. A ce niveau les épithéliums ne paraissent pas touchés ; il y a par contre épaississement très appréciable des capsules

de Bowman, augmentation de la cavité glomérulaire avec ratatinement du glomérule. Dans les tubes se voient des cylindres épithéliaux, colloïdes et surtout leucocytaires. Nulle part on ne voit de cellules épithélioïdes, ni de cellules géantes. En somme nécrose centrale, néphrite diffuse, devenant de plus en plus exclusivement interstitielle à mesure qu'on s'éloigne du foyer de nécrose, mais ne présentant nulle part de caractères spécifiques de tuberculose.

Rein droit : Aucune lésion appréciable.

EXPÉRIENCE 40

3 *mars* 1903. — Cobaye, 355 gr. Injection intra-rénale de quelques gouttes d'éthéro-bacilline.

29 *avril*. — 430 gr. Sacrifié.

A *l'autopsie*. *Rein gauche* : un peu congestionné. Lésion cicatricielle fibreuse dans la substance corticale.

Rein droit : Un peu de congestion.

Examen histologique — Cicatrice fibreuse, traînées de néphrite interstitielle embryonnaire irradiant dans la substance corticale.

EXPÉRIENCE 41

17 *aout* 1903. — Cobaye, 430 gr. Injection de quelques gouttes d'émulsion d'éthéro-bacilline dans le rein gauche.

19 *septembre*. — 360 gr. Sacrifié.

A *l'autopsie*. — *Rein gauche* : Bride fibreuse sur la surface. A la coupe, zone blanchâtre au niveau de la zone corticale.

Rein droit : Paraît sain. Rate et foie, nombreux tubercules, rien aux poumons. (L'animal s'est probablement infecté dans sa cage).

Examen histologique. — *Rein gauche* : Large traînée embryonnaire intéressant la zone corticale et la zone médullaire et aboutissant au niveau de celle-ci à un foyer fibreux. Cette traînée est faite d'infiltration lymphocytaire et conjonctive (sclérose jeune), avec dislocation des tubes et distension de ceux qui persistent. A distance, petites traînées embryonnaires, néphrite interstitielle jeune; pas de cellules géantes.

Rein droit : Il existe aussi de nombreuses petites traînées d'infiltration embryonnaire parallèles aux vaisseaux glomérulaires. Pas de bacilles de Koch.

EXPÉRIENCE 42

17 *aout* 1903. — Cobaye, 490 gr. Injection de quelques gouttes d'émulsion d'éthéro-bacilline dans le rein gauche.

20 *aout.* — 400 gr. Sacrifié.

A *l'autopsie.* Rein gauche : traînée hémorragique le long du méridien. Sur une coupe perpendiculaire à l'axe bande hémorragique intéressant les subtances corticale et médullaire. Pas de zone blanchâtre autour de cette traînée hémorragique. Rien aux autres organes.

Examen histologique. — Petit foyer hémorragique avec leucocytes peu abondants, surtout polynucléaires. Autour du foyer les tubes sont remplis de cylindres hématiques.

EXPÉRIENCE 43

17 *aout* 1903. — Cobaye, 500 gr. Injection dans le rein gauche de quelques gouttes d'émulsion d'éthéro-bacilline. Petite hémorragie au sortir de l'aiguille ayant entraîné une certaine quantité de liquide injecté.

19 *septembre.* — 475 gr. Sacrifié.

A *l'autopsie.* Rein gauche : Au niveau du pôle inférieur petite cupule avec cicatrice étoilée.

A la coupe, strie hémorragique au point de jonction des deux substances, entourée d'une zone rouge d'apparence congestive. Cette zone congestive semble se prolonger assez loin dans le rein; à côté d'elle, régions alternativement blanchâtres et jaunâtres.

Rein droit : Sain.

Examen histologique. — Grand foyer de néphrite interstitielle jeune avec compression et destruction des tubes, avec épaississement et prolifération des capsules de Bowman. Outre ce grand foyer, petits foyers secondaires de même composition disséminés dans la substance corticale. Pas de cellules géantes. Donc réaction de néphrite interstitielle jeune sans réaction d'apparence pécifique.

EXPÉRIENCE 44

17 *aout* 1903. — Lapin, 2 kil. 700. Injection de quelques gouttes d'émulsion d'éthéro-bacilline dans le rein gauche.

26 *aout.* — Sacrifié.

A *l'autopsie.* — *Rein gauche :* Zone un peu ramollie dans la substance médullaire, près du bassinet. A ce même niveau dans la substance corticale, zone blanchâtre prolongeant la précédente jusqu'à la surface du rein. Rien aux autres organes.

Examen histologique — Sur les coupes passant au centre de la lésion on distingue une zone abcédée formée de leucocytes mononucléaires plus ou moins désintègrés. Cette zone abcédée est limitée exactement par une couche de cellules épithélioïdes, autour de laquelle on voit une couche de tissu fibreux. Dans la zone corticale, en rapport avec ce point lésé, il y a des lésions de distention tubulaire, donnant l'impression de rein polykystique; le reste de la zone corticale étant demeuré sain. Pas de cellules géantes.

EXPÉRIENCE 45

9 *septembre* 1903. — Lapin, 2 kil. 250. Injection dans le rein gauche de quelques gouttes d'éthéro-bacilline. Il est ressorti une certaine quantité de liquide au moment de la sortie de l'aiguille.

1er *octobre*. — 2 kil. 620. Sacrifié.

A *l'autopsie*. — *Rein gauche* : Sur la surface, zone blanchâtre répondant, à la coupe, à un tubercule d'aspect caséeux à base périphérique, à sommet central ne dépassant que très peu la limite de la substance corticale. Le reste du parenchyme ne paraît pas lésé. Poids : 13 gr.

Rein droit : Sain.

Examen histologique. — Dans les coupes qui passent au centre du tubercule on voit une infiltration diffuse intéressant la substance corticale et la substance médullaire, limitée à distance par une formation conjonctive adulte relativement épaisse. De cette couche conjonctive périphérique partent des travées secondaires qui donnent au tubercule un aspect vaguement alvéolaire. La plus grande partie du tubercule est faite d'infiltration épithélioïde. Celle-ci est presque exclusive en certains points; en d'autres régions, et en particulier dans les régions où la sclérose enkystante est plus épaisse, les cellules épithélioïdes ne sont plus seules, on trouve ça et là des cellules géantes typhiques, et autour de la zone épithélioïde de l'infiltration embryonnaire. Au voisinage de la nappe épithélioïde se voient des tubes disloqués dont les cellules ont perdu leur ordination et se sont rapprochées en contribuant à former les cellules épithélioïdes. En certains points des néoformations fibrillaires ont dissocié cette nappe, les cellules se sont tassées, et il en résulte la formation de pseudo-cellules géantes. Au voisinage du tubercule, néphrite interstitielle avec formations conjonctives très épaisses, périvasculaires et périglomérulaires, et distension des tubes dans les lobules voisins. Mais cette néphrite ne semble pas s'étendre très loin.

Dans les coupes qui passent à la périphérie du tubercule, on voit quelques prolongements de ce dernier; et la transformation de l'épithélium des tubes en nappe épithélioïde paraît encore plus nette que précédemment. Ici aussi les formations conjonctives sont très épaisses, enserrant les cellules ou les groupes de cellules dont un certain nombre se sont condensées sous forme de pseudo-cellules géantes.

EXPÉRIENCE 46

9 *septembre* 1903. — Lapin, 2 kil. 270. Injection dans le rein gauche de quelques gouttes d'émulsion d'éthéro-bacilline : 1re injection allant de la face postérieure au bord convexe à travers la substance corticale jusqu'à la région sous-capsulaire ; 2e injection au niveau du pôle inférieur vers la substance corticale du bord convexe. Il est ressorti la plus grande partie du liquide injecté.

1er *octobre*. — 2 kil. 580. Sacrifié.

A *l'autopsie*. — Le *Rein gauche* a un aspect normal. Poids : 15 gr. A la coupe on voit une petite traînée blanchâtre perpendiculaire au grand axe du rein, située dans la substance corticale.

Examen histologique. — On constate seulement une petite traînée cicatricielle fibreuse avec périartérite sans lésions spécifiques.

EXPÉRIENCE 47

17 *aout* 1903. — Cobaye, 500 gr. Injection dans le rein gauche de quelques gouttes d'éthéro-bacilline.

28 *octobre*. — 440 gr. Sacrifié.

Autopsie. — *Rein Gauche* : Les deux substances ont une couleur uniformément gris-blanchâtre ; consistance un peu molle. Dans la substance médullaire une zone de couleur jaunâtre. Rien aux autres organes.

Examen histologique. — Petite traînée scléreuse linéaire dans la substance pyramidale avecdistension tubulaire dans le lobule sous-jacent. Dans la substance corticale, traînée d'infiltration embryonnaire interstitielle en forme de néphrite radiée qu'on retrouve également en plusieurs autres points.

Jacques, *Editeur.*

PLANCHE I

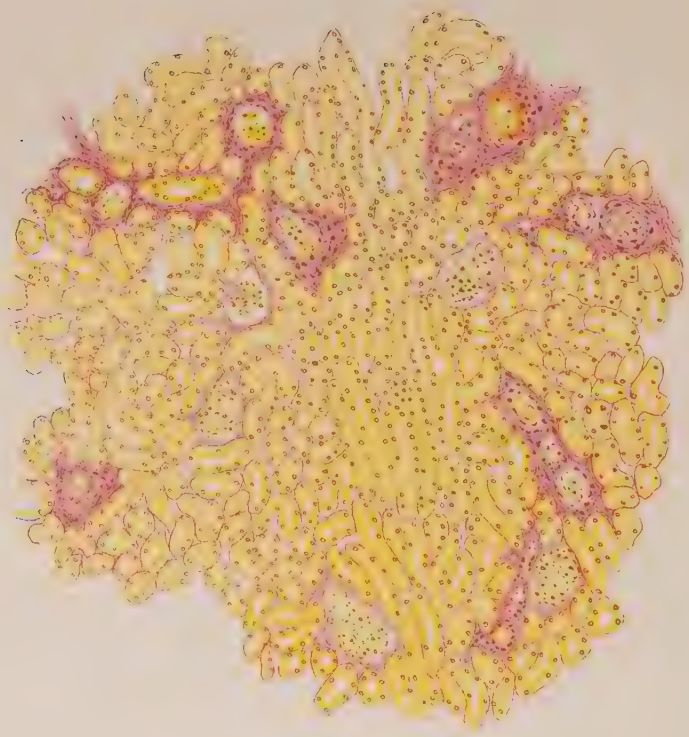
(Expérience 16)

NÉPHRITE TUBERCULINEUSE EXPÉRIMENTALE

(Sac de collodion intra-péritonéal renfermant des bacilles de Koch).

Fixat. Van Gehuchten-Sauer. — Color. Van Gieson
(Obj. 3 Leitz. — Ocul. III).

Envahissement des glomérules par le tissu conjonctif et périartérite (en rose).



G. Jacques, *Editeur*

PLANCHE II

(Expérience 29)

TUBERCULE RÉNAL TOXIQUE
PAR INJECTION INTRA-PARENCHYMATEUSE
DE CHLOROFORMO-BACILLINE D'AUCLAIR

Fixat. Van Gehuchten-Sauer. — Color. Van Gieson
(Obj. 7, Leitz. — Ocul. III).

Nodules tuberculeux avec tendance à l'envahissement par le tissu conjonctif (en rouge). Ces nodules sont formés de cellules épithélioïdes (en jaune) et de lymphocytes (en brun), avec, dans les nodules du centre, deux volumineuses cellules géantes.

Jacques, Éditeur.

PLANCHE III

(Expérience 45)

TUBERCULE TOXIQUE
PAR INJECTION INTRA-PARENCHYMATEUSE
D'ÉTHÉRO-BACILINE D'AUCLAIR

Fixat. Van Gehuchten-Sauer. — Color. Hématéine-Orange G.
Obj. 7. Leitz. — Ocul. III.

Infiltration lymphocytique et épithélioïde. On assiste à tous les stades de destruction du tube urinifère. — En haut de la figure, tubes relativement intacts ; à la partie moyenne, les cellules ont perdu leurs limites, seules la place des noyaux et une vacuole centrale permettent de reconnaître la disposition primitive des tubes. — En bas les cellules ont subi la transformation épithélioïde, elles ont perdu leur ordination primordiale et constituent une nappe où il est impossible de les distinguer les unes des autres. Certaines d'entre elles se sont même agglomérées en forme de cellules géantes. A la partie moyenne et droite de la figure, coupe d'une artériole qui a déjà subi un degré appréciable de périartérite.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

ALBARRAN. — Étude sur le rein des urinaires. Th Paris 1889.

— Ligature d'un uretère, inject. de bac. de Koch, etc. *Soc. biol.*, 1891, p. 380.

— Deux néphrectomies précoces pour tuberculose miliaire du rein. *Ann. mal. org. gén. urin.* Oct. 1896.

— Tuberculose rénale et cathétérisme uretéral. *Presse méd.* 1900., I. p. 225.

— Article « Tuberculose rénale », in. *Traité chir.* Le Dentu-Delbet.

— Discussions sur la Tub. rénale. *Assoc. fr. d'urologie.* 1903.

ARLOING, RODET et COURMONT. — Étude expérimentale sur les propriétés attribuées à la tuberculine de Koch. *Ann. de l'Université de Lyon*, 1892, t. 6. 1er Fasc.

ARMAND-DELILLE. — Rôle des poisons du bacille de Koch dans la méningite tub. *Th.* Paris 1903.

ARNOLD. — Contrib. à l'étude du tubercule miliaire. (Ueber Nierentuberculose) *Virch. Arch.* B d 89.

ASCH. — Sur le sort des bacilles tuberculeux introduits dans les artères rénales. *Centralbl. f. die Krankh. des Harn und Sexualorgane.* Avril 1903

AUCLAIR. — Étude expérimentale sur les poisons du bacille tuberculeux humain. *Th.* Paris 1898.

— Les poisons du bac. tub. humain, la dégénérescence caséeuse. *Rev. de la tuberculose.* Juillet 1898.

— Recherche sur la pneumonie tuberculeuse. *Arch. méd. exp.* Mai 1899.

— Sclérose pulmonaire d'origine tuberculeuse. *Arch. méd. exp.* Mars 1900.

BARETTE. — Néphrites infectieuses au point de vue chirurgical. *Th. agrég.* 1885.

BAUMGARTEN. — Tub. expérim. Zeitrchs. f. Klin. Méd. 1885. B d 9 p. 93, 245 et B d 10 p. 24.

— Lehrbuch der Pathol Mykologie 1890. B d 2 p. 555-600.

BERNARD (Léon) et SALOMON. — Sur les lésions du rein provoquées par l'extrait chloroformique du bacille tuberculeux. *Bul. soc. Biol.* n° 30. 6 Nov. 1903.

— — Sur les lésions du rein provoquées par l'extrait éthéré du bacille tuberculeux *Bull. soc. Biol.* n° 91. 13 Nov. 1903.

BOINET et M. JEANNEL. — *Sem. Méd.* 1891. p. 23.

BORREL. — Tuberculose expérimentale du rein. *Ann. Inst. Pasteur* VIII, 2, 1894.

BOUCHARD. — Néphrites infectieuses. *Rev. méd.* 1881, p. 674.

— Sur l'élimination par les urines dans les maladies infectieuses de matières solubles, morbifiques et vaccinantes. *Acad. Sciences*, 4 Juin 1888.

BOUCHARD et CHARRIN. — Amylonde expérimentale. *Soc. biol.* 13 Mai et 16 Déc. 1893.

BRAULT. — Art. Rein, in *Traité méd.* Charcot-Bouchard.

— Congrès de Moscou 1897 (in *Presse méd.* 1897).

— L'action de la tuberculose sur le rein. *Presse méd.* 1901, p. 157.

BRISSAUD. — Rein tuberculeux médical. *Gaz. hebd.* 1886.

BROODEN. — Recherches sur l'histogénèse du tubercule et l'action curative de la tuberculine. *Arch. méd. exp.* Janvier 1899.
BROWN. — *Ann. mal org. gén. urin.* Mai 1898, p. 540.
BULL. SOC. CHIRURGIE. — Discussion sur la tub rénale. 1897, p. 139-142. — 1900 p. 607, 638, 675, 711, 774.
BURCKARDT. — *Bull. méd.* 1891, p. 38.
CANTIÉRI. — Action de la lymphe de Koch sur la sécrétion rénale. *Rif. medica* 2 Mars 1891.
CARRIÉRE. — Étude expérimentale des altérations histologiques du foie et du rein produites par les toxines tuberculeuses (tuberculine). *Arch. méd. exp.* 1897, p. 65.
CASTAIGNE et RATHERY. — Néphrites primitivement unilatérales et lésions consécutives de l'autre rein. *Sem. méd.* 1902. XXII, 273-277.
CAUSSADE — Art. Néphrites, in *Manuel* Debove-Achard.
CAYLA. — *Th.* Paris 1887 et *Rev. gén.* in *Gaz. hop.* 4 Février 1888.
CHARCOT et GOMBAULT. — Lésion histol. du rein à la suite de la ligature de l'uretère. *Arch. Physiol.* 1881.
CHARRIN. — Art. Rein, Urine in *Traité Patho. gén.* de Bouchard.
CHAUFFARD. — Néphrite par tuberculine. *Bull. méd.* 1892, p. 1385-1431.
— Art. Néphrites in *Traité* Brouardel-Gilbert.
CHAVASSE. — Étude sur la tuberculose des voies urinaires. *Th.* Paris 1872.
CLAUDE — Lésions du foie et du rein déterminées par certaines toxines. *Th.* Paris 1897.
COFFIN. — Étude sur le rein des tuberculeux et en particulier sur la néphrite tuberculeuse. *Th.* 1890.
CORNIL et BRAULT. — Pathol. du rein 1884.
CORNIL et RANVIER. — *Histol. pathol.* t. II.
D'ANIGO. — Des altérations rénales consécutives à l'élimination de la tuberculine et des bacilles. *Centralbl. f. Bakt.* 1900 nos 8 et 9.
DAUNIC. — Le rein des tuberculeux. *Th.* Toulouse 1893.
DELBET. — A propos de la tub. rénale. *Ann. org. gén. urin.* 1901. XIX. 41, 44.
DUBIEF. — Note sur les résultats obtenus par l'inoculation de lymphe de Koch chez les cobayes tuberculeux. *Soc. Biol.* 1891. p. 113.
DUJARDIN-BEAUMETZ. — *Bull. Acad. Méd.* 10 Février 1891.
DU PASQUIER. — Tuberculose rénale. *Th.* Paris 1894.
DURAND-FARDEL. — Tub. du rein. *Th.* Paris 1886.
ENRIQUEZ. — Néphrites infectieuses. *Th.* Paris 1892.
GAUCHÉ. — Étude sur la néphrite albumineuse dans la phtisie chronique. *Th.* Paris 1879.
GAUCHER. — Pathogénie des néphrites. *Th. agrég.* 1886.
GOUGET. — Influence des maladies du foie sur l'état des reins. *Th.* Paris 1895.
GRANCHER et BARBIER. — Art. tuberculose, in *Traité* Brouardel-Gilbert.
GRANCHER et H. MARTIN. — Néphrites par tuberculine. *Bull. méd.* 29 Juillet 1891.
GRANCHER, MARTIN et LEDOUX LEBARD. — Recherches sur la tub. expérimentale. *Soc. biol.* 1891. p. 111.
GUIHAL. — Le rein des tuberculeux *Rev. gén.* in *Gaz. hop.* 1902, n° 7 p. 61 et n° 10 p. 89.
GUYON. — Tub. rénale. *Ann. org. gén. urin.* Sept. 1888 et *Bull. méd.* 1894, VIII, 543 et *Leç. clin.*.
N HALLÉ.— Anat. pathol. de tuberculose urinaire. *Assoc. fr. d'urologie.* Paris 1903
HALLÉ et MOTZ. — Tub. de l'app. urinaire. *Ann. org. gén. urin.* 1 et 15. 4. 1903.

HAMMERSCHLAG. — Rech. bact. et chim. sur le bac. de la tuberculose. *Centralbl. f. Klin. méd.* 1891 p. 1.

HANAU. — *Arch. f. path. anat. Physiol. und f. Klin. Méd.* Bd 108, 5221, 1887.

HANSEN. — *Expérimentelle, anatomiske og Kliniske Studier over Nyretuberculose. Th.* Copenhague 1901.

— *Ann. org. gén. urin.* Janvier 1903.

HÉRARD et CORNIL. — Phtisie pulmonaire.

HEYN. — De la néphrite bacillaire disséminée des tuberculeux sans tubercules rénaux. *Arch. f. path. anat.* 1901. t. CLXV. 42, 80.

HIRTZ et SALOMON. — Rein amyloïde chez un tuberculeux. *Soc. méd. hop.* XVIII. 1017, 1020. 1901.

ISCOVESCO. — Contrib. à l'étude de la néphrite scrofuleuse. *Th.* Paris 1898.

JOSUÉ. — Moelle osseuse chez les tuberculeux. *Th.* Paris 1898.

KOCKEL. — Sur l'histogénèse du tubercule miliaire. *Arch. f. pathol. Anat.* CXLIII. 3. 1897.

KOSTENITCH et VOLKOW. — Développement du tubercule expérimental. *Arch. méd. exp.* Nov. 1892.

KRAWKOW. — Amyloïde expérimentale. *Arch. méd. exp.* Janvier 1896.

LABADIE-LAGRAVE. — Traité des mal. du rein.

LABBÉ et CASTAIGNE. — Néphrite parenchymateuse chronique au cours d'une tub. lente. *Soc. méd. hop.* 1901. 3e s. XVIII, p. 407.

LACOMBE. — *Th.* Paris 1874.

LANCEREAUX. — Art. rein in *Dict.* Dechambre.

LANDOUZY et Léon BERNARD. — Néphrite parenchymateuse chronique des tuberculeux. *Pr. méd.* 1901, p. 121.

LAROCHE. — Tub. primitive du rein, étude expérimentale et clinique. *Th.* Bordeaux 1896.

LECORCHÉ et TALAMON. — De l'albuminurie, 1888.

LE NOIR. — Étude de l'albuminurie chez les phtisiques. *Th.* Paris 1890.

LERAY. — Anat. path. et histogénèse du tub. chez l'homme et dans la série animale. *Rev. de la tub.* Avril 1896.

LEREDDE. — Nécroses viscérales multiples dans la tub humaine aiguë et subaiguë *Arch. méd. exp.* 1895.

LŒPER et OPPENHEIM. — *Arch. gén. méd.* Mai 1903.

MACAIGNE et VANVERTS. — Tuberculose rénale, guérie par transformation fibreuse totale. *Bull. soc. anat.* 1898 173-175.

MAFUCCI. — Action des cultures pures de bacille de Koch stérilisées. *Centralbl. f. allg. Pathol.* 1890. p. 825.

MANICATIDE. — Action de la tuberculine sur les animaux sains. *Presse méd.* 1896, p. 184.

MARFAN. — Art. Tub pulm. in *Traité* Bouchard et Brissaud.

MONEL. — Contribution à l'étude de l'infection tuberculeuse des reins. *Th.* Paris 1899,

MOREL et DALOUS. — Contrib. à l'étude de l'histogénèse du tubercule. *Arch. méd. exp.* 1901, p. 225-243.

PIÉDALLU. — *Th.* Paris 1878.

PISSAVY. — Néphrites consécutives à la tuberculose. *Th.* Paris 1898.

PLETNER. — Lésions du rein dans la tuberculose. *Rech. histol. Th.* St-Pétersbourg 1894.

POUSSON. — Tub rénale primitive, *Jal méd.* Bordeaux. Février 1895.

— Tub. asc. et tub. desc. du rein. *Bull. méd.* 1901 XV. 481-485.

— Tub. rénale primitive ou circulatoire. *Gaz. heb.* Bordeaux, 22 Mars 1903.

PRUDDEN et HODENPYL. — Studies on the action of dead bacteria *in* the living body *New-York med. Jat.* 6 et 20 Juin 1891.

RAMOND et HULOT. — Action de la tuberculine vraie sur le rein. *Soc. biol.* Oct. 1900

RAYER. — Traité mal. reins. 1840. t II p. 322.

RÉNON. — Art. tub. rénale in *Manuel* Debove-Achard.

RILLIET et BARTHEZ. — Traité mal. enfants t. III, p. 852.

ROGER. — Traité des maladies infectieuses.

SENATOR. — Traité mal. reins, 2ème éd. 1902.

STRAUS. — La tub. et son bacille. 1895, p. 769.

STRAUS et GAMALÉIA.— Contrib. à l'étude du poison tuberculeux. *Arch. méd. exp.* 1891, p. 795.

TAMAYO. — Lésions rénales non bacillaires des tuberculeux. *Soc. anat.* Mars 1902.

TAPRET. — Étude sur la tuberculose urinaire. *Arch. gén. méd.* Mai 1878.

TORKOMIAN. — Étude clinique sur les accidents observés chez les tuberculeux brightiques sans tuberculose renale *Th.* Paris 1884.

TUFFIER.— De l'hypertrophie et de la régénération compensatrice du rein. *Bull. soc. anat.* 1883, p. 1020-1889, p. 18. *Ann. org. gén. urin.* 1889.

— Art. tub. rénale in *Traité chir.* Duplay-Reclus.

— Tuberculose rénale (collection Critzman).

VIGNERON. — *Th.* Paris 1892.

VIRCHOW. — Action de la lymphe de Koch sur les organes internes des tuberculeux, *Soc, méd.* Berlin, 7 Janvier 1891. in *Bull. méd.* 14 Janvier 1891.

VULPIAN. — *Soc. méd. hop.* Mai 1861. p. 35.

YERSIN. — Étude sur le développement du tubercule expérimental. *Ann. Institut Pasteur.* 1888 p. 285.

TABLE DES MATIÈRES

Page

INTRODUCTION. — HISTORIQUE 1

PREMIÈRE PARTIE. — **LES POISONS DIFFUSIBLES** .....

Chap. I. — Tuberculine de Koch 7
Expériences de contrôle 12
Chap. II. — Tuberculine vraie. — Sacs de collodion... 12

DEUXIEME PARTIE. — **LES POISONS LOCAUX** .....

Chap. I. — Extrait chloroformique 20
Chap. II. — Extrait éthéré 24

TROISIÈME PARTIE. — **HISTOGÉNÈSE ET ÉVOLUTION DU TUBERCULE RÉNAL** 30

CONCLUSIONS 38

PIÈCES JUSTIFICATIVES. — EXPÉRIENCES 39

Première Série.— *Injections de tuberculine de Koch*. 41
A. Injections intra-péritonéales ou sous cutanées. 41
B. Injections intra-véneuses 43
C. Injections intra-rénales 45
D. Expériences de contrôle 45

Deuxième Série. — *Bacilles de Koch en sacs de Collodion intra-péritonéaux* 46

Troisième série. — *Injections intra-rénales de Poisons d'Auclair* 51
A. Injections de Chloroformo-bacilline 51
B. Injections d'Ethéro-bacilline 58

PLANCHES 65

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE 71

Accepté

Le Président de la Thèse,

Dr LANDOUZY.

Paris, le 24 juin 1904.

Vu :

Le Doyen,

M. DEBOVE.

Vu et permis d'imprimer :

Le vice-recteur de l'Académie de Paris,

LIARD.

Imprimerie ACHARD, 10, rue de Flandres, Dreux.